Aus der Inneren Klinik des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Direktor: Prof. Dr. H. Dennig

Die antibiotische Behandlung chronisch-unspezifischer Bronchialerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Aerosolbehandlung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Manfred Gunzenhauser

aus Stuttgart

1969

Aus der Inneren Klinik des Karl-Olga-Krankenhauses
Stuttgart
Direktor: Prof. Dr. H. Dennig

Die antibiotische Behandlung chronisch-unspezifischer Bronchialerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Aerosolbehandlung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Manfred Gunzenhauser
aus Stuttgart

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Dennig
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.E. Bock

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543901_0107

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einführung	2
	Definitionen	3
	Klinische Einteilung	3
	Ätiologie	4
	Endogene Faktoren	5
	Exogene Faktoren	6
	Pathogenese	8
	Bakteriologie	9
	Therapie	11
2.	Eigene Untersuchungen	35
3.	Diskussion	62
4.	Zusammenfassung	68
5.	Literaturverzeichnis	71

1. Einführung

Die unspezifischen chronischen Bronchialerkrankungen sind häufig und haben eine große soziale und medizinische Bedeutung, da sie oft zu einer vorzeitigen Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (STAHLMANN et al., 1966; SCHMIDT et al., 1967). Zum Beispiel standen 1959 als Ursacne für die vorzeitige Berufs- und Erwerbsunfähigkeit die unspezifischen Atemwegserkrankungen in der Rentenversicherung der Arbeiter an zweiter Stelle, in der der Angestellten an dritter Stelle (SCHMIDT et al., 1967).

Die chronischen Bronchialerkrankungen können auf dem Weg über das chronisch substantielle Lungenemphysem zur pulmocardialen Insuffizienz mit eventuell letalen Folgen führen. Zur Verhütung derartig schwerer Zustände ist eine konsequente Behandlung einer Bronchitis schon in ihren Anfängen von höchster Bedeutung. Eine optimale Therapie muß die Kenntnis der vielfältigen Ursachen und Entstehungsmechanismen, der Pathophysiologie und der therapeutischen Möglichkeiten zur Voraussetzung haben. Durch ausgiebige Anwendung dieser Behandlungsmöglichkeiten können heute Krankheitsverlauf und Prognose chronischer Bronchitiker in befriedigender Weise verbessert werden.

Definitionen
==========

Die chronische Bronchitis gehört mit dem Asthma bronchiale (reversible generalisierte Obstruktion der Luftwege) und dem Lungenemphysem (irreversible Erweiterung der Alveolen tragenden Lufträume) zur Gruppe der chronischen unspezifischen Lungenerkrankungen. Gemeinsame Symptome sind Husten, Auswurf und Atemnot, sei es als ein Krankheitsbild sui generis oder als Folge lokalisierter Lungenprozesse, wie beispielsweise Bronchialcarcinom, Tuberkulose, Pneumonie, Pneumokoniosen, Lungenfibrose, Herzinsuffizienz, Typhus, Aspiration oder sonstige Primärerkrankungen im Sinne einer "Begleitbronchitis" (FLETCHER, 1961). Man kann eine Bronchitis als chronisch bezeichnen, wenn sie wenigstens in zwei aufeinanderfolgenden Jahren auftritt, sowie mindestens jeweils drei Monate besteht (FLETCHER, 1959; CHODOSCH und SEGAL, 1964; HERBERG, 1966; WALTER und HEILMEYER, 1969).

Für die klinische Einteilung hat sich folgendes Schema bewährt (abgeändert nach HERBERG, 1966; SCHMIDT et al., 1967):

a.) Chronische Bronchitis
Chronisches oder rezidivierendes Auftreten schleimiger Bronchialsekretion, die ausreicht, Auswurf hervorzurufen;

b.) Chronische Emphysembronchitis
Chronische Bronchitis bei sekundärem Emphysem mit dauernd oder intermittierend eitrigem Sputum;

c.) Chronisch asthmatoide Bronchitis
Chronische Bronchitis mit einer dauernden generalisierten Obstruktion der intrapulmonalen Atemwege, und

d.) Asthma bronchiale

aa.) ohne chronische Bronchitis, das heißt ohne eitrigen Auswurf,

bb.) mit chronischer Bronchitis, das heißt mit dauernd oder rezidivierend eitrigem Auswurf bei schon bestehendem Asthma bronchiale.

Bei der chronischen Bronchitis sind Husten und Auswurf obligate Erscheinungen; die Dyspnoe steht zunächst noch im Hintergrund (GORDT, 1966). Neben der gestörten Schleimsekretion findet man häufig spastisch verengte Bronchialabschnitte (KARTAGENER, 1956).
Durch den spastischen beziehungsweise asthmatoiden Einschlag kommen fließende Übergänge von der chronischen asthmatoiden Bronchitis zum Asthma bronchiale vor. Eine Abgrenzung ist jedoch meist durch die beim Asthma bronchiale anfallweise auftretende Atemnot, die weitgehende Beschwerdefreiheit zwischen den Anfällen und die häufig anzutreffende Allergenabhängigkeit möglich (GRAFE und WILL, 1966). Andererseits mündet aber oft auch eine allergisch chronische Bronchitis in ein Asthma bronchiale ein (HEYMER, 1964), so daß eine völlige Abgrenzung des Asthma bronchiale von den übrigen Formen der chronischen Bronchitis willkürlich erscheint. Überhaupt ist eine Abgrenzung der einzelnen vorher genannten Krankheitsbilder nur schwer möglich - zumal sie sich in vielen Symptomen gleichen - so daß es geraten erscheint, sie alle unter der Bezeichnung "chronische Bronchitis" zusammenzufassen, wobei man allerdings einen vorhandenen asthmatoiden Einschlag erwähnen sollte.

Ätiologie

Es gibt zahlreiche exogene und endogene Faktoren, die sich gegenseitig beeinflussen und in ihrer Wirkung addieren können und die zu einem nosologisch einheitlichen Prozess der Entzündung der Bronchialschleimhaut führen.

Endogene Faktoren

Konstitution

Es gibt eine familiäre Häufung der Erkrankung (DENNIG, 1967). Unter nahen Verwandten chronischer Bronchitiker, Eltern und Geschwistern, ist die Krankheit drei Mal häufiger als bei Verwandten einer Kontrollgruppe (WORTH, 1964). Bestimmte Menschen erkranken schon bei relativ geringfügigen "Kältetraumen" schwerer und hartnäckiger an einer Bronchitis als andere (HEYMER, 1964). Man muß in diesen Fällen eine anlagebedingte Minderwertigkeit des Respirationstraktes annehmen (BOCKHOFF, 1967).

Alter und Geschlecht

Das bronchitische Syndrom ist mit zunehmendem Alter häufiger (GORDT, 1966), da eine allgemeine Abnutzung der Körpergewebe eintritt, insbesondere eine schlechtere Durchlüftung der Lungen infolge Elastizitätsverlustes von Lunge und knöchernem Thorax. Dazu kommt noch eine schlechtere Durchblutung der Lunge auf Grund arteriosklerotischer Veränderungen (SCHMIDT et al., 1967). Die größere Häufigkeit von männlichen Bronchitikern ist aus exogenen Faktoren, wie vermehrter Exposition gegenüber den Schädlichkeiten des Berufslebens (GRAFE und WILL, 1966), sowie übermäßiger Tabakrauchinhalation (SCHMIDT et al., 1967) erklärlich.

Präexistente morphologische Veränderungen

Dazu gehören in erster Linie Bronchiektasen (in der Kindheit erworben),
ausgedehnte pleurale Prozesse (Pleuraschwarten) und Erkrankungen der Nasennebenhöhlen mit Descension (Sinopulmonales Syndrom) (KALTWASSER, 1954; TUBA,1964).

Ferner können auch eine

Mukoviszidose,
Thoraxdeformitäten und eine
Zwerchfellinsuffizienz

zur Ursache eines bronchitischen Syndroms werden.

Allergische Diathese

Diese spielt allerdings bei der chronischen Bronchitis nicht die überragende Rolle wie beim Asthma bronchiale. Allerdings kann ein "allergisches" Asthma bronchiale Wegbereiter für einen pulmonalen (bakteriellen) Infekt sein, der seinerseits zu den Veränderungen im Sinne einer chronischen Bronchitis führt.

Exogene Faktoren

Zigarettenrauch-Inhalationen

Die ätiologische Rolle des Zigarettenrauchens ist vor allem in England statistisch wahrscheinlich gemacht worden. Ärzte, die über 25 Zigaretten täglich rauchen, zeigen eine 6 mal höhere Letalität infolge chronischer Bronchitis, als Nichtraucher (OSWALD und MEDVEI, 1955). Schon durch das Rauchen einer einzigen Zigarette steigen die Luftströmungswiderstände im Mittel für kürzere Zeit um 28 % (ULMER, 1965). Deshalb gehören starke Raucher mit vollkommen normaler Lungenfunktion ebenso zu den Seltenheiten, wie Patienten mit chronischer Bronchitis, die niemals Zigarettenraucher waren. Raucher weisen auch schwerere Grade von chronischer Bronchitis auf (SCHMIDT, F. und GRUBER, 1962).

Luftverunreinigungen wie Rauch, Staub, Industrieabgase, Motorabgase, smog etc.

An Londoner Postboten über 50 Jahren zeigte sich der stärkste Befall mit chronischer Bronchitis bei den im Zentrum Londons tätigen und den den Westwinden ausgesetzten Beamten bestimmter Bezirke (HOLLAND und REID, 1965).

Auch tritt die chronische Bronchitis häufiger in den Großstädten auf als auf dem Land (MEYER, 1960; SCHMIDT et al., 1967).

Die Mortalität an respiratorischen Erkrankungen ist in Großstädten und Industriegegenden doppelt so hoch wie in Landgegenden (HERZOG, 1960). Eine erhebliche pathogene Bedeutung für die Entwicklung schwerer chronischer Bronchitiden hat der sogenannte "smog" (Rauch und Nebel). Ursache ist der hohe Gehalt an Schwefeldioxyd im Kohlenrauch, das sich mit der Feuchtigkeit der Luft zu Schwefelsäure verbinden kann. Zwischen der Mortalität an Bronchitis und dem Gehalt an Schwefeldioxyd in der verunreinigten Luft fand sich ein signifikanter Zusammenhang (SCHMIDT et al., 1967). Neben dieser generalisierten Luftverschmutzung spielen auch noch spezielle Luftverunreinigungen wie Gase, Säuren, organische Verbindungen, metall- und quarzhaltiger Staub am Arbeitsplatz eine Rolle (BOCKHOFF,1967).

Geographische und klimatische Faktoren

In England wurde festgestellt, daß von 100.000 Personen im Alter zwischen 60 - 64 Jahren jährlich etwa 200 an Bronchitis sterben, in Italien dagegen 70 und in Skandinavien nicht einmal 10 (CAPEL, L.H. und M. CAPLIN, 1964).

Die Zunahme der Bronchitishäufigkeit während Kaltwetterperioden ist unbestreitbar. Naßkalte Witterung begünstigt das Wachstum von krankheitsauslösenden Keimen und setzt die Abwehrkräfte des Organismus herab (SCHMIDT et al., 1967).

Wirtschaftliche und soziale Verhältnisse

Je schlechter die sozialen Verhältnisse, um so häufiger ist das bronchitische Syndrom zu beobachten (BOCKHOFF,1967). Verantwortlich dafür sind die Lage der Wohnung in Gegenden

stärkerer Luftverunreinigung, die allgemeine und die Körperhygiene, Ernährung und eventuell Wohnverhältnisse, die die Infektionsausbreitung und Übertragung begünstigen (SCHMIDT et al., 1967).

Infekte

Die häufigste Ursache jedoch, durch die eine Bronchitis hervorgerufen wird, ist der früher oder später hinzutretende bakterielle oder virusbedingte Infekt. Der sogenannte banale Infekt der oberen Luftwege, der fast ausschließlich ein Virusinfekt ist, spielt oft die Rolle des Bahnbrechers für die bakterielle Superinfektion (BOCKHOFF, 1967). Infektionen der Bronchien, der Lunge und der Pleura sind in 60 - 90 % bakteriell bedingt, seltener durch Viren, Rickettsien oder Pilze verursacht (WALTER und HEILMEYER, 1969). Man findet dabei hauptsächlich folgende Bakterienarten: Streptokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Staphylokokken, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus vulgaris und Pseudomonas aeruginosa. Bei den Viren sind es vor allem die Grippe-Erreger (GEISLER und HERBERG, 1965: HOLLER, 1965; WALTER und HEILMEYER, 1969), die den Boden für einen bakteriellen Infekt bahnen und somit die Entstehung einer Bronchitis ermöglichen.

Pathogenese

Das pathologisch-anatomische Bild der chronischen Bronchitis zeigt ziemlich charakteristische Veränderungen. Die entzündete Bronchialschleimhaut ist stark gerötet und oedematös (SANDRITTER und SCHORN, 1965). Es besteht eine massive Überproduktion von Schleim. Die Becherzellen nehmen an Größe und Zahl zu, und auch die Schleimdrüsen der Bronchialwand hypertrophieren. Das Flimmerepithel wird geschädigt, schwindet, und wird schließlich durch minderwertiges Plattenepithel und Becherzellen ersetzt (BOLT und VENRATH, 1966).

Die Folge davon sind Sekretretention und Verstopfung der Bronchiolen und kleinen Bronchien. Die Obstruktion fördert eine Bakterienansiedlung (BOLT und VENRATH,1966) und außerdem das poststenotisch entstehende Emphysem (GEISLER und HERBERG, 1965). Die weitere Entwicklung bezieht Submukosa und übriges bronchiales Stützgewebe in den Prozess ein; es kommt zur Peribronchitis und auch zu Destruktionen des Bronchialbaumes (HOLLER, 1965).

Die am tiefsten greifenden Veränderungen weist das obstruktive Lungenemphysem auf. Eine andauernde Überdehnung der Alveolen führt zu einem fortschreitenden Elastizitätsverlust, zum Untergang der Wandbestandteile und schließlich zum Septenabbau in den Alveolae respiratoriae, wodurch die Acini in "Emphysemblasen" übergehen (GORDT, 1966).

Bakteriologie

Die Bewertung von Sputumkulturen ist problematisch, da zum Beispiel vergrünende Streptokokken, Neisseria catarrhalis und Staphylococcus albus, wie auch Hefe zur physiologischen Mundflora gehören (NOLTE und SCHULTIS, 1968). Um eine Verfälschung aus Pharynx und Mundhöhle zu vermeiden, muß man möglichst nur reinen Bronchialeiter zur Untersuchung bringen. Das gelingt entweder dadurch, daß man den Eiter mit dem Bronchoskop gewinnt oder dadurch, daß man die Sputumflocken mehrmals in physiologischer Kochsalzlösung abspült und nur mit dem Rest eine Kultur anlegt (MULDER et al., 1952).

	Gruppe I	Gruppe II
Vergrünende Streptokokken	60,5 %	69,2 %
Mikrococcus catarrhalis	63,6 %	59,4 %
Pneumokokken	62,5 %	58,8 %
Bacterium Friedländer	12,8 %	18,5 %
Haemophilus influenzae	7,8 %	25,9 %

	Gruppe I	Gruppe II
Paracoli	4,7 %	5,6 %
Nicht hämolysierende Streptokokken	11,7 %	18,8 %
Diphtheroide Stäbchen	11,0 %	8,6 %
Mikrococcus tetragenus	8,5 %	13,5 %
Hämolysierende Streptokokken	9,4 %	2,7 %
Staphylococcus aureus	6,2 %	13,5 %
Bacterium coli	8,6 %	10,1 %
Fusobakterien und Spirillen	3,9 %	8,0 %
Oidium albicans	2,4 %	3,0 %
Proteus	3,1 %	5,6 %
Enterokokken	2,6 %	-,-
Gramnegative Stäbchen	2,4 %	2,7 %
Pyocyaneus	3,9 %	4,3 %
Gramnegative Kokken	1,6 %	-,-
Staphylococcus albus	3,1 %	4,5 %
Verschiedene Pilze	-,-	4,2 %

Tabelle 1 Sputumuntersuchungen bei 324 Patienten mit asthmatoider Bronchitis (Gruppe I) und 141 Patienten mit unkomplizierter Bronchitis und Bronchiektasen (Gruppe II) (SCHMIDT et al., 1967)

Erreger:	a.	b.
Vergrünende Streptokokken	56 %	32 %
Pneumokokken	36 %	28 %
Haemophilus influenzae	60 %	24 %
Nicht hämolysierende Streptokokken	20 %	20 %
Enterokokken	20 %	20 %
Escherichia coli	12 %	12 %
Staphylococcus aureus haemoliticus	12 %	12 %
Micrococcus flavus	12 %	12 %
Bacterium lactis aerogenes	8 %	8 %
Hämolysierende Streptokokken	8 %	8 %
Sarzina	8 %	8 %

Erreger:	a.	b.
Neisseria flava	56 %	4 %
Hefe	36 %	4 %
Sporenbildner	4 %	4 %
Neisseria catarrhalis	4 %	-
Soorpilze	4 %	-
Aktinomyzeten	4 %	-
Pseudomonas aeruginosa (Pyocyaneus)	4 %	-

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse von Sputumuntersuchungen bei 25 Patienten vor (a) und nach (b) einer Waschung des Sputums nach dem von MULDER (1952) angegebenen Verfahren (DENNIG, 1964).

Aus den Tabellen 1 und 2 (Seite 9, 10 und 11) erkennt man die überwiegende Häufigkeit von Streptokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Enterokokken und Coli-Bakterien. Als Bronchitiserreger kommt wohl dem Haemophilus influenzae, den Staphylokokken und den Pneumokokken die größte Bedeutung zu (PROTIVINSKY, 1967, NOLTE und SCHULTIS 1968). In 40 - 60 % besteht eine Mischinfektion (WALTER und HEILMEYER, 1969). Viren haben nur als Erreger der akuten Bronchitis und Wegbereiter einer eventuellen, bakteriellen Superinfektion eine Bedeutung (NOLTE und SCHULTIS , 1968). Die Waschung des Sputums nach MULDER (1952) führt, wie Untersuchungen von DENNIG (1964) zeigen (Tabelle 2, Seite 10),zu einer deutlichen Abnahme von Keimen der physiologischen Mundflora.

Therapie

Die entscheidenden Kriterien der chronischen Bronchitis und des Bronchialasthmas sind entzündliche Veränderungen der Bronchialschleimhaut, Sekretanomalien und Bronchuskonstriktion; dementsprechend stellen infektbekämpfende und antiphlogistische Maßnahmen, Sekretolyse, Spasmolyse und Hustenbehandlung die Grundpfeiler der Therapie dar (TUBA, 1964; GEISLER und HERBERG, 1965).

Allgemeine Maßnahmen

Dazu gehört die Ausschaltung möglichst aller exogenen ätiologischen Faktoren. Im besonderen ist ein absolutes Rauchverbot Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie (HERZOG, 1962; HEYMER, 1964; BÜHLMANN, 1966; HERBERG, 1966; DENNIG , 1967; NOLTE und SCHULTIS , 1968). Auch vom Alkoholkonsum sollte abgeraten werden (HEYMER, 1964; HERBERG, 1966). Die Revision der Nasennebenhöhlen muß bei jedem Bronchitiker angestrebt werden (KALTWASSER, 1954; TUBA, 1964). Trockene Heizungsluft sollte vermieden werden, die Zimmerluft muß eventuell angefeuchtet werden. Bei berufsbedingter starker Staub- oder Reizgasexposition ist eine Berufsberatung mit eventuellem Berufswechsel angezeigt (SCHMIDT et al., 1967). Ganz allgemein sollte sich jeder Bronchitiker vor Erkältungen und Durchnässung schützen (HERBERG, 1966).

Expektorantien, Sekretolytika, Antitussiva

Expektorantien wirken über einen verstärkten und beschleunigten Schleimabgang. Als Expektorantien werden unter anderem Kaliumjodat, Mixtura solvens (Ammonium chloratum), Radix Ipecacuanhae und ätherische Öle gegeben. Eine gute sekretolytische Wirkung zeigt auch Bisolvon ^{R} (N-Cyclohexyl-N-methyl-2-amino-3,5-dibrombenzyl-ammonium-chlorid), oral, parenteral und per inhalationem anwendbar (AYANOGLU und HAIN, 1965; STAHLMANN et al., 1966), Mucolytikum Lappe ^{R} (Acetylcystein), sowie vor allem bei fibrinösem Sekret Trypsin- beziehungsweise streptokinasehaltige Präparate (per inhalationem) (BOTTKE, 1965; HERBERG,1966). Die Sekretolytica wirken über eine Verflüssigung des zähen Bronchialschleims, ausserdem fördern sie die Resorption. Dadurch wird die Beseitigung des Auswurfs erleichtert und der Hustenreiz gelindert. Netzmittel vom Typ des Tacholiquins ^{R} (Oxyäthylierte tert. Octyl-phenol-formaldehyd-Polymere) zeigen häufig

ebenfalls eine gute expektorationsfördernde Wirkung. Wichtig sind auch Wasserdampfinhalationen mit Zusatz von Kieferlatschenöl und Ähnlichem zur Verflüssigung der Sekrete.

Hustendämpfende Mittel, wie Codeinum phosphoricum, sollten zum Erzielen einer wünschenswerten Nachtruhe gegeben werden; weiter aber auch bei jedem unproduktiven Husten wie Reizhusten, Hustenparoxysmen und Husten aus anderer als bronchitischer Ursache (TUBA, 1964). Bei schwerer obstruktiver Bronchitis stellen häufige Hustenattacken eine erhebliche Kreislaufbelastung infolge starker Steigerung des intrathorakalen Drucks und damit Behinderung des venösen Rückstroms dar.

Bronchospasmolytika

Die Bronchospasmolytika wirken bronchialerweiternd. Es sind hier vor allem die als Sympathicomimetica bekannten Adrenalinderivate wie Alupent ^{R}, Aludrin ^{R} und Asthmolysin ^{R}, die eine objektivierbare Wirkung entfalten, zu nennen. Ebenfalls finden noch Purinkörper wie Euphyllin ^{R}, Deriphyllin ^{R} und Anticholinergica (Atropin) Verwendung. Aus der großen Gruppe der Mischpräparate seien Ditenate ^{R}, Moskol ^{R}, Perphyllon ^{R}, Perspiran ^{R}, Priatan ^{R} und Taumasthman ^{R} erwähnt.

Mit diesen Medikamenten allein gelingt es jedoch nur ganz selten, eine chronische obstruktive Bronchitis wesentlich zu beeinflussen (HERBERG, 1966).

Antiphlogistika

Hat die entzündlich obstruktive Komponente einmal zur akuten Atemnot geführt, kann man, wie bei schwerem Asthma bronchiale, Corticosteroide in absteigender Dosierung unter antibiotischem Schutz einsetzen (TUBA, 1964; PROTIVINSKY, 1967). Man beeinflusst durch

die Corticosteroide die entzündliche Exsudation und erzielt sowohl eine Besserung des Schleimhautoedems als auch der Dyskrinie (PROTIVINSKY, 1967). Dadurch läßt sich in den meisten Fällen einem Fortschreiten der bronchialen Obstruktion, dem Umbau von Lungenparenchym und damit der Entwicklung eines chronischen Cor pulmonale entgegenwirken.

Chemotherapeutika (oral beziehungsweise parenteral)

Eine Indikation zur Anwendung von Antibiotika stellt die eitrige Bronchitis da. Die hier vorliegende Infektion führt nicht selten zu irreversiblen destruktiven Schäden an Bronchien und Lungenparenchym und beeinträchtigt das Allgemeinbefinden der Patienten sehr stark. Zu einer rationellen Behandlung wird eine Testung der vorhandenen Erreger auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika in der Sputumkultur allgemein gefordert (DENNIG, 1964; SCHMIDT et al., 1967).

Können diese Bedingungen nicht erfüllt werden, ist es zumindest bedingt richtig, den meist durch eine Mischinfektion verursachten Bronchialinfekt mit einem Breitbandantibiotikum zu behandeln. Dazu eignen sich vor allem Tetracycline, Chloramphenicol und Ampicillin (NOLTE und SCHULTIS 1968).

Erythromycin, Penicillin und Oleandomycin erweisen sich bei einer chronischen Bronchitis als meist unzureichend (GEISLER und HERBERG, 1965; HERBERG, 1966). Kanamycin sollte wegen seiner Nephro- und Neurotoxizität nur bei tetracyclin- und chloramphenicolresistenten Stämmen angewandt werden (GEISLER und HERBERG, 1965; HERBERG, 1966).

Eine geringe Wirksamkeit der Sulfonamide wird in englischen Studien betont (FRANCIS et al., 1964). Durch die Einführung der Mittel- und Langzeitsulfonamide

(Madribon R, Durenat R, Lederkyn R etc.) ergaben sich neue Aspekte in der Sulfonamidtherapie; und zwar aus folgenden Gründen:

a. Durch eine gute Resorption und Diffusion wird ein rascher Anstieg des Serum- und Gewebespiegels erreicht, der lange im wirksamen Bereich bestehen bleibt (SCHMIDT et al., 1967).

b. Das große Wirkungsspektrum erfaßt neben grampositiven Keimen und Neisserien auch Haemophilus influenzae, Aerobakter und andere (SCHMIDT et al., 1967).

c. Eine Bakterienresistenz entwickelt sich viel seltener als bei Antibiotika (HERZOG, 1965; SCHMIDT et al., 1967).

Die Langzeitsulfonamide werden insbesondere zur Nachbehandlung über mehrere Monate empfohlen, nachdem die akuten Erscheinungen mit einem Breitbandantibiotikum coupiert worden sind (BOLT und VENRATH, 1966).

Für die Aerosoltherapie scheiden die Sulfonamide aus, da sie eine alkalische Reaktion besitzen und zu Allergisierung, Auslösung einer Schleimhautreizung und eines Bronchospasmus neigen (BOPP, 1965). Ausserdem hat KÜHNE (1950) mit großen Versuchsreihen überzeugend bewiesen, daß die Sulfonamide bei Infektionen der tieferen Luftwege per inhalationem keine Wirkung haben.

Aerosole

Unter Aerosoltherapie versteht man die Anwendung von medikamentösen Gassuspensionen zu therapeutischen Zwecken, beziehungsweise das Hinzufügen therapeutisch wirksamer Schwebstoffe zur Atemluft (NÜCKEL, 1958).

Es gibt zahlreiche technische Möglichkeiten, Flüssigkeiten in einen inhalierbaren Zustand überzuführen. Für den medizinischen Gebrauch haben sich besonders folgende Methoden der Verneblung durchgesetzt:

a. durch Düsen mit Preßluft oder komprimiertem Sauerstoff
b. nach dem Schleuderverfahren
c. durch Ultraschall
d. mit Sprühdosen.

In den letzten Jahren erwies sich die UltraschallvernebIung sowohl zur Einzel- als auch zur Rauminhalation als das geeignetste Verfahren (NÜCKEL, 1958). Der Ultraschallvernebler hat den großen Vorteil, daß mit Hilfe der Schallfrequenz die Tröpfchengröße ziemlich genau eingestellt werden kann. Durch die Wahl der entsprechenden Tröpfchengröße kann eine bevorzugte Sedimentation an bestimmten Abschnitten der Atemwege erreicht werden (RÜGHEIMER, 1963, 1964).

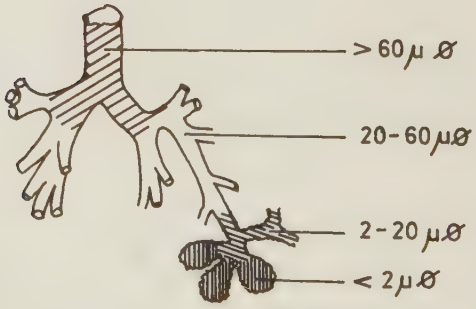


Abb. 1: Bevorzugte Sedimentation von Aerosol-Partikeln im Bronchialsystem nach Messungen von MITCHELL (1960)

Damit ist die Möglichkeit einer gezielten intensiven Behandlung dort lokalisierter Krankheitserscheinungen gegeben, wie sie auf anderen Wegen in gleicher Direktheit nicht erreicht werden kann. Man ist dadurch in der Lage, die gleichen Gegebenheiten wie in vitro zu erreichen, das heißt, die inhalierten Medikamente können direkt den Schleim verflüssigen oder auf den dort wachsenden Bakterienrasen einwirken.

Nur in ganz seltenen Fällen wird eine Aerosoltherapie bei völlig intakten Atmungsorganen durchgeführt. Es sind deshalb immer irgendwelche pathologisch-anatomische oder -funktionelle Verhältnisse zu berücksichtigen.

a. Veränderung des Atemtyps: Anpassung an erhöhten Sauerstoffbedarf wird normalerweise zunächst durch Vertiefung der Atmung und erst dann durch Vergrößerung der Atemfrequenz erreicht. Viele dyspnoische Erkrankungen der Atemorgane gehen mit einer Störung der Atemregulation im Sinne einer Tachypnoe einher. Bei Tachopnoe erreicht nur eine geringe Medikamentendosis die tieferen Luftwege, da infolge veränderter Strömungsgeschwindigkeit und Verwirbelung im Bronchialbaum eine bevorzugte Sedimentation bereits in den Bronchien zweiter Ordnung erfolgt (NÜCKEL, 1958). STIEVE und Mitarbeiter (1953) konnten zeigen, daß der Gesunde etwa 50 % des inhalierten Nebels resorbiert, wenn er ungefähr 5 tiefe Atemzüge pro Minute ausführt und außerdem noch vor Beginn der Exspiration eine kleine Pause einlegt. Bei hoher Atemfrequenz sinkt die Niederschlagsmenge bis auf 10 %.

b. Einengung des Bronchiallumens: Die häufigsten Ursachen für eine Einengung der Atemwege sind bronchospastische Zustände, Schleimhautschwellungen und Schleimansammlungen (NÜCKEL, 1958). Dadurch kommt es zu Atemnot; es veranlaßt die Anwendung der Aerosoltherapie. Jede

Aerosoltherapie wird jedoch sinnlos, wenn es zu einem vollständigen Verschluß des Bronchiallumens kommt, da die notwendige Mindestventilation zum Transport des medikamentösen Aerosols nicht vorhanden ist (NÜCKEL, 1958). In solchen Fällen werden parenterale Gaben von Bronchospasmolytica als Methode der Wahl angesehen (NÜCKEL, 1958).

c. Veränderungen des Lungengewebes: Bei Verminderung der atmenden Lungenoberflächen, wie sie zum Beispiel beim substantiellen Emphysem vorliegt, ist es wichtig, den Sauerstoffaustausch zwischen Alveolarluft und Kapillarblut zu erleichtern und gleichzeitig auch die Ventilation in den Alveolen zu beschleunigen (NÜCKEL, 1958).

Störungen des Lungenkreislaufes. Ausgeprägte Lungenstauungen (zum Beispiel bei Mitralstenose oder allgemein bei Linksherzversagen) stellen eine starke Beeinträchtigung der Aerosoltherapie infolge erhöhter Sekretmengen auf den Schleimhäuten dar.

Eine Therapie mit Aerosolen kann aus diesen oben angeführten Gründen nur dann sinnvoll sein, wenn die zu behandelnden Lungenteile auch beatmet werden.

Aus den angeführten Veränderungen des Atemtyps, der Atemwege und des Lungengewebes ergeben sich drei mögliche Wirkungsweisen der lokalen pharmakologischen Behandlung mit Aerosolen:

Bronchusdilatation
Bronchialtoilette
Bronchialdesinfektion

Dabei müssen nach STIEVE (1963) an ein medikamentöses Aerosol folgende Forderungen gestellt werden:

Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes (direkt oder über einen Lösungsvermittler);

Reizlosigkeit und Unschädlichkeit des Präparats;
Ein pH in der Nähe des Säure-Basen Gleichgewichts;
Anpassung des kolloidosmotischen Drucks an das Gewebe;
Gute Zerstäubbarkeit und Haltbarkeit.

Bronchusdilatation

Lumeneinengungen der Atemwege können mit verschiedenen Medikamenten wirksam angegangen werden. Es gibt jedoch kein Mittel, das einzig und allein die Bronchialmuskulatur beeinflußt (NÜCKEL, 1958).

Dies gilt besonders für alle Sympathikomimetika, welche Nebenwirkungen auf die Gefäßmuskulatur und das Zentralnervensystem besitzen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964).

Zu den bronchospasmolytisch wirksamen Sympathikomimetika gehören das Adrenalin und seine Abkömmlinge Aludrin ^{R} (Isoprenalin), Alupent ^{R} (Isoproterenol) und Isolevin ^{R} (Isopropylnoradrenalinbitartrat). Die unerwünschten Nebenwirkungen auf Herz und Kreislauf lassen sich meist durch geeignete Dosierung vermeiden, außerdem ist der broncholytische Effekt dieser Mittel bei Inhalation immer primär im Gegensatz zur parenteralen oder oralen Zufuhr. Der Wirkungseintritt erfolgt innerhalb von Sekunden; die dazu notwendigen Medikamentenmengen sind zu gering, um noch Allgemeinwirkungen auslösen zu können.

Purinkörper (Theophylline) wirken nicht auf die Bronchialmuskulatur, sondern vermindern die Bronchialwiderstände durch Verminderung des Venendrucks, Erhöhung des Schlag- und Minutenvolumens (STIEVE, 1956) und durch zentrale Anregung des Atemzentrums (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964). Sie sind deshalb vor allem zur Beseitigung von kreislaufbedingten Stauungszuständen anzuwenden.

Häufig beruht jedoch eine Behinderung der Atmung nicht allein auf Bronchospasmen, sondern gleichzeitig auf Schleimhautschwellungen und vermehrter Sekretion. Schleimhautschwellungen werden von Adrenalin und Ephedrin günstig beeinflußt (NÜCKEL, 1958).

Bronchialtoilette

Unter diesem Begriff versteht man die Reinigung der Atemwege von Schleimansammlungen jeglicher Genese (NÜCKEL, 1958). Bei allen Bronchialerkrankungen ist ein erleichtertes Abhusten erwünscht. Dies erreicht man durch Netzmittel, Trypsin, Hyaluronidase und hypertone Lösungen.

Netzmittel sind imstande, die Oberflächenspannung von Flüssigkeiten, also auch von Schleim, herabzusetzen, ihn auf diese Weise zu verflüssigen und somit auch das Abhusten zu erleichtern. Zu diesen gehört zum Beispiel das Tacholiquin ^{R} (Octyl-formaldehyd-Polymere) und das Nephulon ^{R} (Natrium-laurylsulfat).

Bei chronischen Erkrankungen mit besonders zähen Schleimpfröpfen und Fibringerinnseln haben sich Inhalationen mit Trypsin bewährt (STIEVE, 1956).

Auf diese Weise können Atelektasen angegangen werden, die durch obturierende Schleimpfropfen verursacht werden (NÜCKEL, 1958). Das Trypsin führt durch Andauung des zähen Schleims zur Verflüssigung. Neuerdings werden dazu auch Streptokinaseinhalationen verwendet, die über eine Aktivierung des körpereigenen fibrinolytischen Potentials wirken (BOTTKE, 1965).

Die Hyaluronidase bewirkt durch eine Spaltung der Hyaluronsäure, die ein wesentlicher Bestandteil der Bindegewebskittsubstanz ist, eine Auflockerung des Bindegewebes (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964), so daß die Diffusionsvorgänge im Gewebe erleichtert werden.

Sie dient damit vor allem als Wegbereiter für die antibiotische Behandlung der Lungen-Tuberkulose (NÜCKEL, 1958).

Das älteste und am häufigsten angewandte Mittel zur Mukolyse ist die Verneblung hypertoner Salzlösungen. Es werden dazu Sole mit Salzkonzentrationen von 2 und mehr Prozent verwendet. Bei Sedimentation der Soletröpfchen auf der Schleimhaut kommt es zu einem Sekretstrom aus dem Gewebe in das Bronchiallumen und damit zu einer Verflüssigung des vorhandenen Sputums (NÜCKEL, 1958).

Bronchialdesinfektion

Als Desinfiziens steht das völlig unschädliche Wasserstoffperoxyd zur Verfügung. Die bakterizide Wirkung wird dabei dem in statu nascendi freiwerdenden Sauerstoff zugeschrieben (MARTINI, 1953). Eine Kombination von Bronchialtoilette und Bronchialdesinfektion vermeidet die Züchtung therapieresistenter Bakterienstämme (NÜCKEL, 1958). Ebenfalls eine antibakteriell und desinfizierende Wirkung wird dem Phenol zugeschrieben, wobei gute Erfahrungen mit Inhalation eines Phenol-Kampfergemisches im antibiotischen Intervall bei chronischen Bronchitiden und Bronchiektasen angegeben werden (MARTINI, 1953).

Sulfonamide

Anhand von umfangreichen klinischen und bakteriologischen Untersuchungen wies KÜHNE (1950) nach, daß bei chronischen Erkrankungen der tieferen Luftwege, insbesondere bei chronischer Bronchitis und Bronchiektasen die Sulfonamide unwirksam sind. Allerdings hatte MARTINI (1953) in Einzelfällen Erfolge aufgezeichnet. Die Sulfonamide sind in ihrer Wirkung an zelluläre immunbiologische Vorgänge gebunden. Diese

spielen in den Sputummassen innerhalb chronisch entzündlicher oder bronchiektatisch veränderter Schleimhäute nur eine untergeordnete Rolle, woraus ihr Versagen in diesen Fällen erklärt werden kann. Außerdem besitzen die Sulfonamide eine alkalische Reaktion und neigen zu Allergisierung, Schleimhautreizung und Bronchospasmus (BOPP,1965) und damit zu einer Verminderung der Lungenfunktion (KAPFERER, 1953).

Antibiotika

Für die Aufnahme des wirksamen antibiotischen Aerosols müssen die krankhaft veränderten Atemwege durch eine vorhergehende Bronchialtoilette vorbereitet werden, zum Beispiel durch Vorinhalation von Aludrin ^{R} oder Tacholiquin ^{R} (HERBERG, 1966). Ferner muß die Vitalkapazität berücksichtigt werden, da bei Werten unter 2,2 l der Erfolg einer Aerosolbehandlung mit Antibiotika zweifelhaft ist (BOPP und HOFMANN, 1958).

Ausserdem sollte ein Erregernachweis im gewaschenen Sputum nach MULDER (1952) vorgenommen werden (DENNIG, 1964, 1967; SCHMIDT et al., 1967) und auf etwa vorhandene Resistenzen gegenüber den gebräuchlichsten Antibiotika getestet werden (GÄRTNER und KNOTHE, 1966); jedoch muß von vornherein eine breite antibiotische Wirksamkeit erstrebt werden (BOPP und HOFMANN, 1958).

Penicillin

Nachdem 1947 von KÜHNE die Behandlung chronischer Bronchialerkrankungen mit Penicillin-Inhalationen in Deutschland eingeführt wurde, gab es zunächst nur optimistische Berichte über gute Erfolge dieser Behandlung (KÜHNE, 1950; HALHUBER und RETT, 1951; BILGER und SCHIESSLE, 1952; BUSCH und BRINKMANN, 1952; MARTINI, 1953; REINERS, 1953). Allergische Symptome

wurden anfangs noch selten beobachtet (BILGER und SCHIESSLE, 1952). Inzwischen werden Penicillin-Inhalationen allgemein abgelehnt, da bei 80 % der Patienten örtliche Überempfindlichkeitserscheinungen mit Ödemen der Rachen- und Kehlkopfschleimhaut, schwarze Haarzunge, Aphthen, Rhagaden und zum Teil auch generalisierte hyperergische Reaktionen auftreten (MARTINI, 1956; BOPP und HOFMANN, 1958). Im Gegensatz zu MARTINI (1956) wurden von BOPP und HOFMANN (1958) auch bei der Vernebelung von Procain-Penicillinen Reizerscheinungen im Bereich der oberen Luftwege festgestellt. Die Penicillinanwendung in Form von Aerosolen soll nach Angaben von HOLLER (1952) besonders schnell zu Sensibilisierungs- und Resistenzerscheinungen führen.

Streptomycin

Auch gegenüber Streptomycin entwickelt sich oft sogar noch schneller als gegen Penicillin eine resistente Bakterienflora (BOPP und HOFMANN, 1958). Überempfindlichkeitsreaktionen sind recht häufig (BOPP und HOFMANN, 1958), aber etwas seltener als bei Penicillin (MARTINI, 1953). Da Streptomycin im Gegensatz zu Penicillin von den Schleimhäuten nur in geringem Maße resorbiert wird, sind Intoxikationserscheinungen nicht zu befürchten (MARTINI, 1953).

Tetracycline

Dazu gehören mehrere chemisch nahe verwandte Antibiotika, deren Wirkungen im wesentlichen übereinstimmen: Tetracyclin (Achromycin ^{R}, Hostacyclin ^{R}), Chlortetracyclin (Aureomycin ^{R}), Oxytetracyclin (Terramycin ^{R}, Vibramycin ^{R}) und Dimethylchlortetracyclin (Ledermycin ^{R}). Die Tetracycline benötigen in der Regel einen Lösungsvermittler, am besten

Propylenglykol, um eine inhalationsfähige Lösung bilden zu können (BOPP und HOFMANN, 1958; MARTINI, 1956). Alle Tetracycline werden von den Schleimhäuten nur in geringem Umfang resorbiert (LAMMERS und HEROLD, 1951). Aureomycin R erwies sich in seiner Wirkung der von Penicillin und Streptomycin unterlegen, doch sind örtliche Reizerscheinungen sehr selten (MARTINI, 1953). Am wirksamsten und erträglichsten als Aerosol scheint Terramycin zu sein (MARTINI, 1953, 1956; BOPP und HOFMANN, 1958). Aus Gründen der Haltbarkeit und der Reizerscheinungen sollte heute nur noch Tetracyclin und Oxytetracyclin verwendet werden; mit beiden konnten gute Erfolge erzielt werden (MARTINI, 1953).

Chloramphenicol

Das Wirkungsspektrum des Chloramphenicols ist etwa dasselbe wie das der Tetracycline. Es zeigt keine lokalen Reizwirkungen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964). Als Aerosol gegeben, entfaltet es eine geringere Wirkung als die Tetracycline. Außerdem kann es infolge seines sehr unangenehm empfundenen Geschmacks kaum zur Aerosol-Behandlung herangezogen werden (BOPP und HOFMANN, 1958).

Oleandomycin

Das Oleandomycin gehört zur Gruppe der Erythromycine und besitzt ein Wirkungsspektrum, das zwischen das von Penicillin und das der Tetracycline einzuordnen ist. Es sollte nur zur Behandlung von Infektionen mit penicillin- und tetracyclin-resistenten Stämmen verwendet werden (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964). Mit gutem Erfolg wurde Oleandomycin von MUTH und WEYER (1958) als Aerosol gegeben.

Die besten Ergebnisse der Aerosoltherapie vermitteln aber die sogenannten "Oberflächenantibiotika". Zu dieser Gruppe gehören Tyrothricin, Colistin, Neomycin, Bacitracin und neuerdings auch Gentamycin. Alle haben den Vorteil, daß sie infolge ihrer Molekülgröße nicht oder nur in geringem Maße von den Schleimhäuten resorbiert werden, daher nur lokal wirksam sind, womit eine entscheidende Voraussetzung für das Auftreten von allergischen Erscheinungen entfällt (MALINOWSKI und BLÜTHGEN, 1958; FRICKE et al., 1959). Infolge ihrer erschwerten Resorption besteht eine hohe langanhaltende Konzentration an der Oberfläche der Schleimhaut, die auf andere Weise kaum zu erreichen ist und erst durch die Schleimelimination herabgesetzt wird (MALINOWSKI und BLÜTHGEN, 1958; NÜCKEL, 1958). Allerdings ist mit einer Wirkung auf die tiefer im Gewebe liegenden Keime nicht zu rechnen. Es empfiehlt sich infolgedessen oft eine zusätzliche orale beziehungsweise parenterale Therapie mit Sulfonamiden und Breitbandantibiotika (NÜCKEL, 1958).

Tyrothricin

DUBOS entwickelte 1938 das Tyrothricin aus dem sporenbildenden Bacillus brevis. Es besteht aus den beiden Polypeptiden Gramicidin und Tyrocidin und wird durch das fungizide Cetylpyridiniumchlorid (CPC) löslich gemacht. Das Wirkungsspektrum erstreckt sich nur auf grampositive Erreger und auf Pilze (SPIELMANN, 1952; EHLERT, 1953; KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964). Es kann nur lokal angewandt werden, da es parenteral gegeben eine Hämolyse auslöst (EHLERT, 1953; HASLREITER, 1953; REINERS, 1953). Bisher wurden toxische oder allergische Erscheinungen bei Tyrothricin-Inhalationen nicht beobachtet (EHLERT, 1953; HASLREITER, 1953; MANSMANN, 1953; REINERS, 1953).

Neomycin

Von WAKSMANN und LECHEVALIER wurde 1949 Neomycin, eine Base, aus Kulturen von Streptomyces fradiae isoliert. In vitro-Versuche ergaben, daß dieses Antibiotikum gegenüber einer großen Zahl gramnegativer und grampositiver Bakterien in niedrigen Konzentrationen bakteriostatisch wirkt, eine nur geringe Konzentrationserhöhung aber bereits eine bakterizide Wirkung entfaltet, wobei sich allerdings große Unterschiede zwischen einzelnen Keimarten ergeben können (WALTER und HEILMEYER, 1969). Das Wirkungsspektrum des Neomycins ist aus Tabelle 3 (Seite 34) ersichtlich. Mit hyperergischen Reaktionen ist bei lokaler Anwendung nur selten zu rechnen (WALTER und HEILMEYER, 1969). Während PIRILÄ und KAJANNE (1962) bei Behandlung mit Neomycin-Salbe an großen Patientenzahlen sehr häufig eine Überempfindlichkeitsreaktion nachwiesen, konnte dies nach Neomycin-Inhalationen bis jetzt nur von BOPP (1965) in zwei Einzelfällen gezeigt werden.

Toxische Nebenerscheinungen sind bisher bei lokaler Applikation noch nicht gesehen worden, was wohl aus der geringen Resorption erklärt werden kann (DUMON, 1957). Dagegen ist mit toxischen Schädigungen bei intramuskulärer Verabreichung zu rechnen (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964).

Berichte über Neomycininhalationen liegen auch bei Lungentuberkulose vor. DUMON(1957) wies bei frischen Fällen von Lungentuberkulose eine wirkungsvolle tuberkulostatische Aktivität des Neomycins bei Dauerinhalationen nach, die der von Streptomycin oder Isonikotinsäurehydrazid gleicht. Auch BOPP und HOFMANN (1958) beobachteten eine tuberkulostatische Wirkung bei älteren produktivzirrhotischen Tuberkulosen, so daß eine Reaktivierung verhindert werden konnte.

Bacitracin

Das Bacitracin, ein Polypeptid von hohem Molekulargewicht, wurde 1943 von JOHNSON aus Kulturfiltraten des Bacillus subtilis isoliert. Der Wirkungsbereich dieses Antibiotikums umfaßt grampositive Bakterien und Kokken, sowie gramnegative Kokken und einige gramnegative Bakterien (siehe Tabelle 3, Seite 34). Bei lokaler Applikation ist Bacitracin gut verträglich, Überempfindlichkeitsreaktionen sind sehr selten, da es als Aerosol gegeben überhaupt nicht resorbiert werden soll (PRIGAL, 1951; WALTER und HEILMEYER, 1969). Bei intramuskulärer Applikation wirkt Bacitracin nephrotoxisch (KUSCHINSKY und LÜLLMANN, 1964; WALTER und HEILMEYER, 1969).

Nebacetin (Neomycin plus Bacitracin)

Aus ihrem Wirkungsspektrum kann man die sich ergänzende Wirkungsweise der beiden Antibiotika, die im Nebacetin enthalten sind, ablesen. Es werden dabei nicht nur grampositive und gramnegative Keime erfaßt, sondern auch der Tuberkelbazillus (siehe auch unter Neomycin). Die Wirksamkeit übertrifft in diesem Punkt noch die der Breitbandantibiotika; damit ist eine optimale Behandlung möglich. Wegen des breiten Wirkungsspektrums entbindet das Nebacetin fast von einer bakteriologischen Testung, welche sich ja oft in der Praxis und in klinischen Eilfällen nicht oder nur unzureichend durchführen läßt (BOPP und HOFMANN, 1958).

In vergleichenden Blättchentests mit jeweils gleicher Konzentration stellten MALINOWSKI und BLÜTHGEN (1958) eine deutlich stärker wachstumshemmende Wirkung des Nebacetins im Vergleich zu Penicillin, Streptomycin und der Breitbandantibiotikareihe fest. In vielen

Fällen, vor allem gegenüber hämolisierenden und nicht hämolysierenden Streptokokken und Staphylokokken war in vitro allein Nebacetin [R] wirksam. Ein Rückgang der Erregerempfindlichkeit und somit eine Zunahme der Resistenz konnte bei laufenden Kontrollen auch noch nach Wochen und Monaten kaum je beobachtet werden; selbst bei Erregerwechsel trat keine Empfindlichkeitsabnahme ein (MALINOWSKI und BLÜTHGEN, 1958).

Die Phagocytose, die natürliche Abwehrkraft des Körpers, wird durch das Nebacetin [R] nicht beeinflußt (HEIN, 1954). Während BOPP und HOFMANN (1958) erklärten, die günstige pH-Lage des Nebacetins [R] verursache keine Reizung der Schleimhäute und es wirke nicht allergisierend, veröffentlichte BOPP (1965) zwei Fälle (unter einigen hundert) mit einer generalisierten allergischen Reaktion nach einmaliger Inhalation. Er machte die Neomycin-Komponente dafür verantwortlich. MALINOWSKI und BLÜTHGEN (1958) haben in zwei Fällen unter einigen hundert Unverträglichkeitserscheinungen von Seiten der Bronchialschleimhaut beschrieben. Auch beobachteten diese Autoren zu Anfang der Nebacetin [R]-Aerosol-Behandlung mehrfach geringe Reizerscheinungen mit Hustenreiz, die aber nicht zum Absetzen der Therapie zwangen, sondern nach 2 - 3 Tagen verschwanden. Wegen dieser nur selten auftretenden Nebenerscheinungen sollten laut FUCHS (1966) Nebacetin [R]-Inhalationen nicht über 4 - 5 Tage ausgedehnt werden. Andere Nebenwirkungen, insbesondere nephro- oder ototoxische Erscheinungen, sind nicht zu befürchten (WERNER, 1963).

Von allen Autoren, die über Erfahrungen mit Nebacetin [R]-Aerosol-Inhalationen berichten, werden so gute Ergebnisse angegeben, wie sie mit anderen Mitteln bisher nicht erreicht werden konnten.

MALINOWSKI (1957) berichtete als erster über Therapieerfolge bei verschiedenen chronischen Bronchialerkrankungen. Nur bei zwei Patienten mit progredienter Lungen-Tuberkulose und Bronchiektasen mit Auswurf über 200 ml und Vitalkapazität unter 800 ml konnte er keinen Behandlungserfolg trotz Empfindlichkeit der Mischflora feststellen. Alle anderen Patienten zeigten einen deutlichen Sputumrückgang, zum Teil völliges Sistieren, Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeits-Rückgang auf normale Werte und eine Zunahme der Vitalkapazität.

GÜNTHNER (1958) berichtete bei akuten Exacerbationen chronischer Bronchitiden über einen deutlichen Rückgang der Senkungsbeschleunigung - zum Teil auf Normalwerte - nach Inhalationen von 20 ml Nebacetin ^{R} über 3 Tage.

Ähnliche Beobachtungen machten MALINOWSKI und BLÜTHGEN (1958) bei eitrigen Begleitbronchitiden Tuberkulöser, bei Grippepneumonien, Bronchiektasen und Bronchopneumonien. Über 80 % der Patienten zeigten einen deutlichen Rückgang der Sputummenge sowie der Häufigkeit der Expektoration innerhalb 8 - 10 Tagen; außerdem wiesen diese Patienten auch eine Zunahme der Vitalkapazität von 300 - 500 ml auf. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ging in den ersten vierzehn Tagen meist auf normale Werte zurück. Toxische Einflüsse auf das Blutbild oder Auftreten von Eiweiß im Urin wurde in keinem Fall gesehen, lokale Unverträglichkeitserscheinungen und Reizungen des Bronchialbaumes nur in zwei Fällen.

BOPP und HOFMANN (1958) bestätigten die Ergebnisse von MALINOWSKI (1957) und GÜNTHNER (1958). Insbesondere wird die Überlegenheit von Nebacetin ^{R} gegenüber anderen

antibiotischen Aerosolen herausgestellt. Durch frühzeitige Inhalationen mit Nebacetin ^{R} konnten sie bronchopulmonale Komplikationen verhindern, bei schon ausgeprägten Erscheinungen eine schnellere Abheilung als mit anderen Mitteln erreichen.

FRICKE und Mitarbeiter (1959) erreichten in fast zwei Dritteln aller Fälle von Begleitinfekten bei Bronchialcarcinom eine deutliche Verringerung der Auswurfmenge sowie der Senkungsbeschleunigung um 10 - 30 mm.

SCHMENGLER und SIMON (1962) erzielten wie GÜNTHNER (1958), MALINOWSKI und BLÜTHGEN (1958) gute Behandlungsergebnisse mit Nebacetin-Inhalationen. Insbesondere wird die Anwendung beim asthmatischen Syndrom empfohlen; bei chronisch bronchitischem Syndrom wird die Kombination mit einem Mucolytikum vorgeschlagen.

Colistin

Das Colistin gehört zur Gruppe der Polymyxine. Alle Polymyxine haben eine weitgehende Ähnlichkeit in Aufbau, Wirkungsspektrum und Nebenwirkungen.

Das Polymyxin E = Colistin wurde 1950 von YOKOYOMA aus dem Bacillus colistinus isoliert. Sein Wirkungsspektrum umfaßt im besonderen Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Klebsiellen, Pasteurellen, Salmonellen, Shigellen, Haemophilus-Arten und Brucellen (WALTER und HEILMEYER, 1969). Es zeigt eine komplette Kreuzresistenz gegenüber Polymyxin B (SOUS et al., 1961). Colistin wirkt bakteriostatisch und bakterizid, zum Teil bei gleicher Konzentration, zum Teil bei doppelter bis fünffacher Konzentration (WALTER und HEILMEYER, 1969). Bei Kombinationsversuchen mit anderen Antibiotika zeigte sich gegenüber Penicillin, zum Teil auch gegenüber

Streptomycin, ein Antagonismus, mit Bacitracin aber ein Synergismus seiner Wirkung (WALTER und HEILMEYER, 1969).

Bei der Aerosoltherapie sind geringe Serumwerte zu erwarten (WALTER und HEILMEYER, 1969). Bei der Untersuchung der Blutspiegelwerte nach Inhalation von 1 000 000 E Colistinmethansulfonat wurde nach 8 Stunden der höchste Wert von 1 - 2 Gamma je ml Serum (40-80 E / ml Serum) gefunden (PINO et al., 1963).

Bei Nierenfunktionsstörungen sind bereits bei Normaldosierung (oral oder parenteral) schwerste neuro- und nephrotoxische Reaktionen beobachtet worden, wie Ataxien, Parästhesien, Schwindel, Lethargie, Reizbarkeit, Seh- und Sprachstörungen, Reststickstoffanstieg, Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie (PAUL und MARGET, 1963; HÖFFLER, 1964; HÖFFLER und SCHELER, 1964; WALTER und HEILMEYER, 1969). All diese Veränderungen aber sind relativ gutartiger Natur und vollständig reversibel. Bei vorher nierengesunden Patienten ist nur bei sehr hoher Dosierung mit den oben genannten Veränderungen zu rechnen (PAUL und MARGET, 1963; HÖFFLER und SCHELER 1964).

Konkrete Ergebnisse über eine Behandlung mit Colistin-Inhalationen liegen bis jetzt ebensowenig vor, wie Angaben über dabei möglicherweise auftretende Nebenerscheinungen.

Gentamycin

Ein dem Kanamycin und Neomycin verwandtes Antibiotikum ist das Gentamycin. Es wurde 1963 von WEINSTEIN et al. aus Kulturen von Micromonospora purpurea und Micromonospora echinospora isoliert. Es ist ein stabiles, basisches, gut wasserlösliches Oligosaccharid-Antibiotikum aus der Streptomycesgruppe. Sein Wirkungsspektrum umfaßt sowohl eine große Reihe grampositiver als auch gramnegativer

Keime und ist bei letzteren besonders aktiv gegen Pseudomonas aeruginosa, coliforme Bakterien, Klebsiellen und Aerobacter-Arten; erfaßt aber auch Salmonellen, Shigellen und Proteus-Arten. Auch gegenüber grampositiven Keimen wie Staphylokokken, Bazillen, Streptokokken, Koryne- und Mykobakterien sind gute Hemmwirkungen und niedere Abtötungskonzentrationen zu erwarten (HEPDING und WAHLIG, 1966; PRIMAVESI, 1966; WAHLIG, 1966). In Vergleichsversuchen gegenüber Colistin, Kanamycin, Neomycin und Streptomycin werden meist deutlich niedriger liegende Hemmkonzentrationen festgestellt (HEPDING und WAHLIG, 1966; VÝMOLA und JEDLIČKOVÁ, 1967). Das Gentamycin zeigt außerdem eine viel langsamere Resistenzentwicklung als Neomycin oder Kanamycin (WEINSTEIN et al, 1963; HEPDING und WAHLIG, 1966), jedoch erweisen sich Keime, die in vitro gegenüber Kanamycin oder Neomycin resistent geworden waren, auch gegen Gentamycin als resistent (HEPDING und WAHLIG, 1966). Andererseits zeigten aus klinischem Untersuchungsmaterial isolierte Keime in zahlreichen Fällen keine Kreuzresistenz gegenüber Kanamycin oder Neomycin. Sie sprachen voll auf Gentamycin an, obwohl sie sich gegen Kanamycin, Neomycin, Colistin, Chloramphenicol und Streptomycin als resistent erwiesen hatten (WEINSTEIN et al., 1963; WHITE, 1963; KLEIN et al., 1964; WAHLIG, 1966). Es besteht somit nur eine partielle Kreuzresistenz gegenüber Kanamycin und Neomycin.

Nebenwirkungen toxischer oder allergischer Genese nach intramuskulärer Verabreichung sind selten und weitgehend reversibel. Zu ototoxischen Schäden kam es nur bei hoher Dosierung und gleichzeitiger eingeschränkter Nierenfunktion (BULGER et al., 1963; BRAYTON und LOURIA, 1964, SWEEDLER et al., 1963; LIPTON, 1966; MOSS et al., 1966; HECK, 1968). In ganz wenigen Fällen stellte sich eine vorübergehende, während der Behandlung mit Gentamycin meist schon wieder sich normalisierende Proteinurie,

	Empfindlichkeit gegenüber:			
	Neomycin	Bacitracin	Colistin	Gentamycin
1. grampositive Bakterien				
Staphylokokken	+	+	-	+
Streptokokken	+/-	+	-	+
Enterokokken	+/-	+	-	+/-
Pneumokokken	+/-	+	-	+
Diphteriebakterien	+	+	+	+
Listerien	+			+
Milzbrandbazillen	+	+		+
Aktinomyceten	+	+	-	
2. gramnegative Bakterien				
Gonokokken	-	+		+
Meningokokken	+	+	+	
Escherichia coli	+	-	+	+
Klebsiella pneumoniae	++	-	+	+
Bakterien der Typhus-, Parathyphus-, Enteritis-gruppe	+	-	+	+
Bakterien der Ruhrgruppe	+		+	+
Proteus vulgaris	+/-	-	+/-	+
Pseudomonas aeruginosa	+/-	-	+/-	+
Alcaligenes faecalis	+	-	+	+
Haemophilus influenzae	+	+	+	+
Moraxella lacunata	+		+	
3. säurefeste Bakterien				
Mycobakterium tuberculosis	+	-	-	+

empfindlich +; zweifelhaft +/-; nicht empfindlich -

Tabelle 3: Wirkungsspektrum von Neomycin, Bacitracin, Colistin und Gentamycin

(nach WERNER (1963), HEPDING und WAHLIG (1966), und WALTER und HEILMEYER (1969).

2. Eigene Untersuchungen

Es wurden 262 Patienten (104 Frauen, 158 Männer), die wir im Zeitraum vom 1.1.1964 bis 3o.6.1968 wegen chronisch bronchitischer Erkrankungen in unserer stationären Behandlung hatten, näher analysiert. Die Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientengutes ist in Tabelle 4 wiedergegeben. Erwartungsgemäß waren bei Frauen wie Männern die Altersgruppen über 50 Jahre am stärksten vertreten.

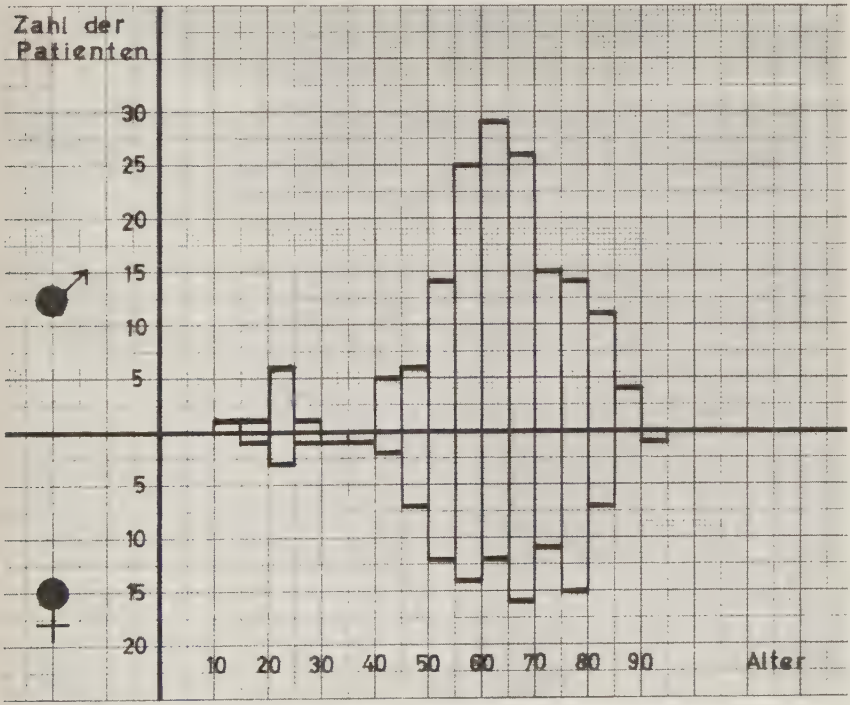


Tabelle 4: Alters- und Geschlechtsverteilung unserer 262 Patienten mit chronischen Bronchialerkrankungen.

Bei der Anamnese wurde besonders nach vorausgegangenen, auch weiter zurückliegenden pulmonalen Erkrankungen, Affektionen der Nasennebenhöhlen, Neigung zu allergischen Reaktionen, beruflicher Situation (insbesondere Luftverunreinigungen am Arbeitsplatz), allgemeinen Lebensgewohnheiten (insbesondere Nikotin- und Alkoholkonsum, körperliche Belastbarkeit) und bisneriger Medikation gefragt. Festgehalten wurden auch die Umstände, die zur jetzigen Krankenhausaufnahme führten, besonders Art und Schwere der Atemnot sowie Menge und Beschaffenheit des Sputums.

Von den klinischen, röntgenologischen und labordiagnostischen Untersuchungen wurden anfangs wie im Verlauf der Behandlung besonders neben dem Allgemeinbefinden und der Atemsituation des Patienten registriert:

1) der Verlauf der rektalen Temperatur,
2) die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
3) die Leukozytenzahl
4) die tägliche Sputummenge und -beschaffenheit,
5) der bakterielle Sputumbefund und
6) der röntgenologische Befund der Thoraxorgane.

130 Patienten wurden einer alleinigen Inhalationsbehandlung zugeführt, 98 bekamen zusätzlich - je nach den Erfordernissen des Krankheitsbildes - Antibiotika oral oder parenteral verabreicht. Die Inhalationen führten wir 1 - 4 mal täglich über 1 - 56 Tage (siehe Tabelle 5) mit einem Kompressorvernebler der Firma Pari durch, wobei wir uns angesichts der Sputumbeschaffenheit nach folgendem Schema richteten:

a) <u>bei zähem, nicht eitrigem Auswurf:</u>
<u>Vorinhalation</u> mit 1 ml 0,1 %iger Aludrin-Lösung für 2 - 3 min.
<u>Hauptinhalation</u> mit 1 ml Nebacetin-Lösung (der in 10 ml physiologischer NaCl gelösten handelsüblichen

Trockensubstanz, entsprechend 5 mg Neomycinsulfat +250 E Bacitracin pro ml Lösung) für 5 - 7 min.

b) Bei eitrigem Auswurf, der sich schlecht löst:
Vorinhalation mit 0,5 ml 1 %iger Aludrin-Lösung + 1 ml 1%iger Tacholiquin-Lösung für 3 - 5 min.
Hauptinhalation: 1 ml Nebacetin-Lösung wie oben.

c) Bei sehr dickem, eitrigem Auswurf:
Vorinhalationen 1. mit 0,5 ml 0,1 %iger Aludrin-Lösung für 2 - 3 min.
2. anschließend 2 - 4 ml Trypure (Trypsin-Präparat) der handelsüblichen Lösung (= 10 - 20 mg) für 4 - 5 min.
Hauptinhalation: 1ml Nebacetin-Lösung wie oben.

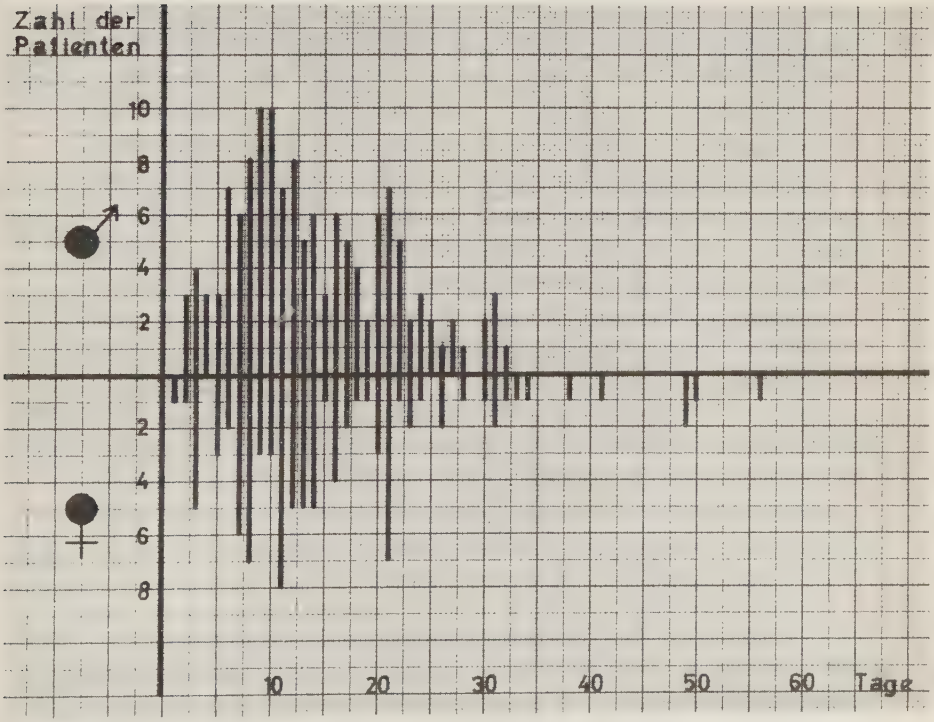


Tabelle 5: Dauer der Inhalationen (mit Nebacetin^{R}, Colistin und Bacitracin, Refobacin^{R} und Bacitracin) bei 228 antibiotisch allein per inhalationem oder zusätzlich oral beziehungsweise parenteral behandelten Patienten.

In Fällen von stärkerem Auswurf - sogenannter maulvoller Expektoration wie bei Bronchiektasen - führten wir vor der täglichen Inhalation eine Lagerungsbehandlung durch, die das Abhusten angesammelter Sekretmengen erleichtern sollte. Dieses Verfahren vergrößert die Wahrscheinlichkeit, mit der die inhalierten Medikamente direkt an die Schleimhaut gebracht werden.

Anstelle von Aludrin ^{R} verwendeten wir in einigen Fällen auch Alupent ^{R} (1 ml 0,1 %ige Lösung), bei cardialen Sensationen (Tachykardien, hypertonen Krisen) verzichteten wir auf diese sogenannten "Lungenöffner". Ferner inhalierten einige Patienten anstelle der Nebacetin-Lösung mit 1 ml Colistin (der in 10 ml physiologischer NaCl verdünnten handelsüblichen Trockensubstanz, entsprechend 100 000 E colistinmethansulfonsaures Natrium oder 3,3 mg Colistin-Base pro ml Lösung) oder auch mit 0,5 bis 1,0 ml Refobacin ^{R} (der 1:10 mit physiologischer NaCl verdünnten handelsüblichen Lösung, entsprechend 4 mg Gentamycinsulfat pro ml Lösung) als alleinigem Antibiotikum oder nach Zusatz von 1 ml Bacitracin (der 1:200 mit physiologischer NaCl verdünnten handelsüblichen Lösung, entsprechend 250 E Bacitracin pro ml Lösung). Bei der Dosierung hielten wir uns im wesentlichen an Angaben von GÜNTHNER (1958), JAGDSCHIAN und FRITSCHE (1958), MALINOWSKI und BLÜTHGEN (1958) und FRICKE et al. (1959).

Die verbleibenden 34 der insgesamt 262 Patienten wurden allein mit Antibiotika auf oralem oder parenteralem Wege behandelt und dienten gewissermaßen als Kontrollen zu den vorgenannten antibiotisch alleine beziehungsweise teilweise per inhalationem Behandelten.

An Antibiotika auf oralem beziehungsweise parenteralem Wege gaben wir vornehmlich Ampicillin, Tetracycline und in einigen Fällen auch Chloramphenicol in den jeweils üblichen Dosen über 5 bis 42 Tage. Sofern erforderlich, wurde

diese Behandlung durch orale, beziehungsweise parenterale Applikation expektorationsfördernder, sekretolytischer, antiasthmatischer und cardiotonischer (Digitalis) Substanzen sowie durch Atemgymnastik und eventuell Bindegewebsmassage unterstützt.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes schwankte zwischen 3 und 192 Tagen; die meisten Patienten blieben zwischen 15 und 30 Tagen in stationärer Behandlung. Eine genaue Aufstellung zeigt Tabelle 6 (Seite 40).

Bei der Bewertung der Ergebnisse unserer Untersuchungen sahen wir als eine Beeinflussung des bronchialen Prozesses im günstigen Sinne folgende Kriterien an:

1. Normalisierung der vorher erhöhten Temperaturen,
2. Rückgang der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit,
3. Verflüssigung des Auswurfs und damit eine Verbesserung der Expektoration,
4. Verringerung und Reinigung des Auswurfs,
5. Normalisierung des Auskultationsbefundes und
6. Normalisierung des Röntgenbefundes.

Von einem guten bis sehr guten Ergebnis sprachen wir, sofern eine eindrucksvoll erleichterte Expektoration mit folgendem beträchtlichen Rückgang (unter 5 ml täglich) oder Sistieren des Auswurfs zu verzeichnen war. Außerdem mußte sich die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit wieder normalisiert oder der Norm weitgehend genähert haben.

Einen befriedigenden bis ausreichenden Erfolg nahmen wir an, wenn sich die Beschwerden nach Inhalation besserten, eine deutlich erkennbare Verflüssigung und Reinigung des Sputums bei Abnahme der Menge eintrat und ein gewisser Rückgang der erhöhten Temperaturen und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit zu verzeichnen war.

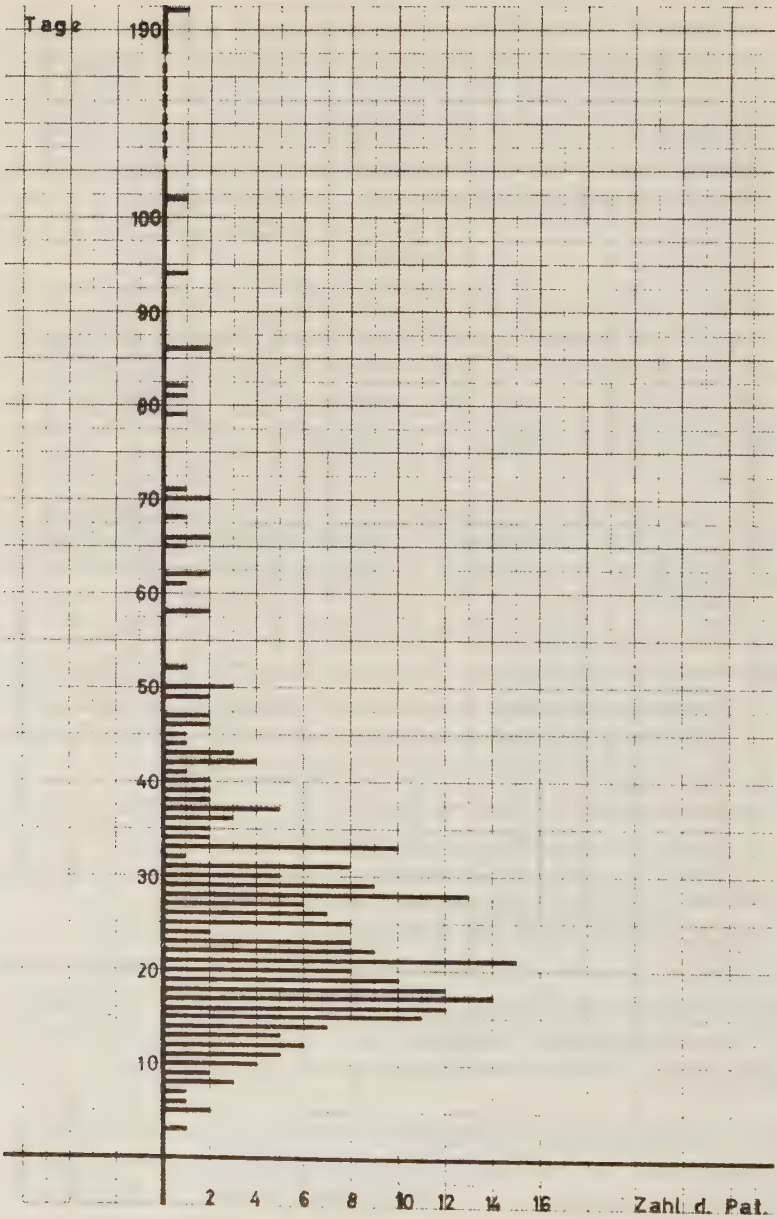


Tabelle 6: Krankenhausaufenthalt bei 262 Patienten mit chronischen Bronchialerkrankungen

Als ungenügenden Erfolg bezeichneten wir es, wenn keine wesentliche Besserung im Befinden des Patienten eintrat, eine Sekretolyse nicht sicher nachgewiesen werden konnte, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und bronchitische Alterationen weitgehend unverändert bestehen blieben.

Dem Krankheitsbild nach ließen sich die 262 Patienten in folgende drei Kategorien einteilen:

	♂	♀
a) chronische Bronchitis	16	12
b) chronische Emphysembronchitis	72	25
c) asthmatoide Bronchitis	70	67

Auch wenn diese Einteilung eine gewisse Willkür zeigt und Überschneidungsmöglichkeiten offen läßt, dürfte sie für eine gröbere Klassifizierung ausreichend sein. Allen Krankheitsbildern gemeinsam ist dabei das chronische Auftreten der typischen "Bronchitis-Trias" Husten, Auswurf und Atemnot (Gruppe a). Waren klinisch und röntgenologisch zusätzlich Emphysemzeichen nachweisbar, wurden die Patienten der Gruppe b zugeordnet, während bei asthmatoidem Atemtyp sich die Zugehörigkeit zur Gruppe c ergab.

Von den 262 Patienten wurden 210 bakteriologische Sputumuntersuchungen in der bakteriologischen Abteilung des städtischen Gesundheitsamtes Stuttgart unter der Leitung von Herrn Obermedizinalrat Dr. Witzenhausen durchgeführt, die folgendes Ergebnis erbrachten:

Pneumokokken	75-mal = 35,7 %
Haemolytische Streptokokken	50-mal = 23,8 %
Anhaemolytische Streptokokken	34-mal = 16,2 %
Escherichia coli	28-mal = 13,3 %
Haemophilus influenzae	26-mal = 12,4 %
Enterokokken	21-mal = 10,0 %
Bacterium proteus	17-mal = 8,1 %
Staphylokokken (gesamt)	14-mal = 6,7 %
Aerobacter aerogenes	11-mal = 5,2 %
Pseudomonas pyocyaneus	6-mal = 2,8 %
Klebsiella pneumoniae	3-mal = 1,4 %

Tabelle 7: Häufigkeit pathogener Keime bei 210 bakteriologischen Sputumuntersuchungen

Über die Häufigkeit der Mischinfektionen gibt Tabelle 8 Auskunft.

Anzahl verschiedener Erreger	Fälle
1	53 mal = 25,2 %
2	102 mal = 48,5 %
3	37 mal = 17,6 %
4	18 mal = 8,6 %

Tabelle 8: Erregerhäufigkeit bei 210 bakteriologischen Sputumuntersuchungen.

In nahezu der Hälfte der Fälle lassen sich aus dem Sputum zwei Erreger züchten. Die physiologische Rachenflora ist dabei nicht berücksichtigt worden.

Die Testungen der Erreger nach der Plättchentestmethode (Tabelle 9) weisen die besonders gute Wirksamkeit des von uns vornehmlich angewendeten "Inhalationsantibiotikums" Nebacetin ^{R} nach. Von den oral beziehungsweise parenteral zu verabreichenden Antibiotika waren es vor allem Chloramphenicol, Tetracyclin und Ampicillin, die eine gute bis befriedigende Wirksamkeit zeigten.

	Testungen	wirksam	schwach wirksam	unwirksa
Nebacetin	72	68 = 94,4 %	2	2
Chloramphenicol	192	175 = 91,1 %	2	15
Tetracyclin	192	157 = 81,8 %	6	29
Ampicillin	192	151 = 78,6 %	6	35
Penicillin	173	102 = 59,0 %	4	67
Erythromycin	154	83 = 53,9 %	5	66
Streptomycin	166	42 = 25,3 %	9	115
Gantrisin	144	24 = 16,7 %	10	110

Tabelle 9: Antibiogrammauswertung in den Sputumkulturen nach der Plättchentestmethode (geordnet nach der Wirksamkeit)

Eine Aufschlüsselung der Antibiotikawirksamkeit nach Erregern würde bei der Vielzahl der Stämme einer Bakterienspezies und ihrer wechselnden Empfindlichkeit über den Rahmen dieser Untersuchung hinausgehen.

Anhand der verschiedenen von uns angewandten antibiotischen Therapieformen lassen sich unsere 262 Patienten mit chronisch bronchitischem Syndrom in folgende Gruppen aufteilen:

Gruppe I : allein Nebacetin-Aerosol-Inhalationen
Gruppe II : allein Colistin + Bacitracin-Aerosol-Inhalationen
Gruppe III : allein Refobacin ^{R} + Bacitracin-Aerosol-Inhalationen
Gruppe IV : Nebacetin oder Colistin + Bacitracin oder Refobacin ^{R} + Bacitracin-Aerosol-Inhalationen und zusätzliche Antibiotikagaben auf oralem beziehungsweise parenteralem Wege
Gruppe V : alleinige Antibiotikagaben auf oralem beziehungsweise parenteralem Wege

Alle Patienten der Gruppen I bis IV inhalierten 1 - 3 mal täglich über 1 - 56 Tage (im Durchschnitt 15,2 Tage) in oben genannter Weise (siehe Seite 36). Bei cardialen Kontraindikationen wurde wie gesagt von einer Voriinhalation mit den genannten Sympathicomimetica Abstand genommen.

Die Wirkung der alleinigen antibiotischen Therapie mit Inhalationen konnten wir in 130 Fällen aufzeichnen und auswerten. Dabei waren nach der bereits genannten Klassifizierung (Seite 39) als

	gesamt	Nebacetin^{R}	Colistin+ Bacitracin	Refobacin^{R}+ Bacitracin
sehr gut bis gut	70 (53,8%)	61	5	4
befriedigend bis ausreichend	55 (42,3%)	50	2	3
ungenügend	5 (3,9%)	5	0	0

zu bezeichnen.

Die Dauer der Inhalationsbehandlung für die Patienten dieser Gruppen ist aus Tabelle 10, die Altersverteilung aus Tabelle 11 ersichtlich.

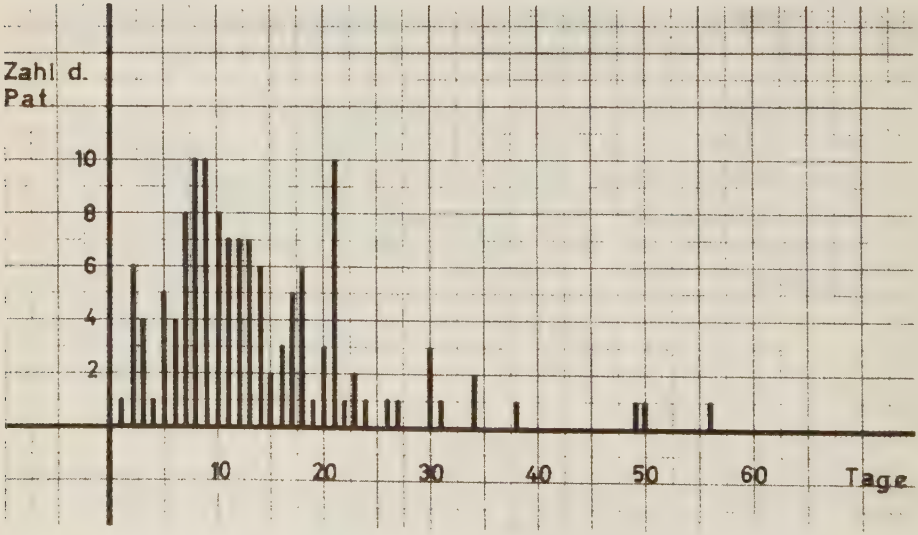


Tabelle 10: Dauer der Inhalationen der Gruppen I, II und III (Nebacetin, Colistin + Bacitracin, Refobacin ^{R} + Bacitracin)

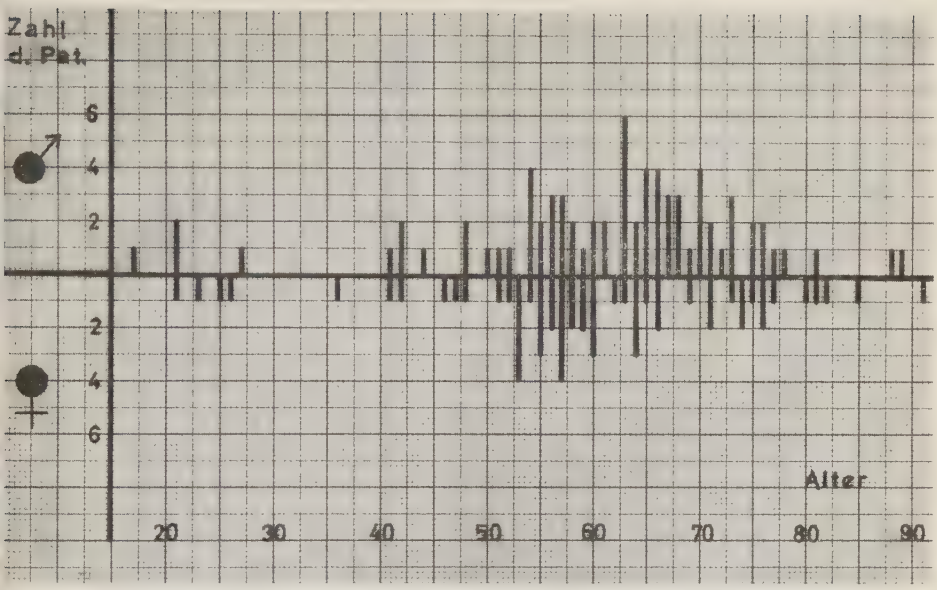
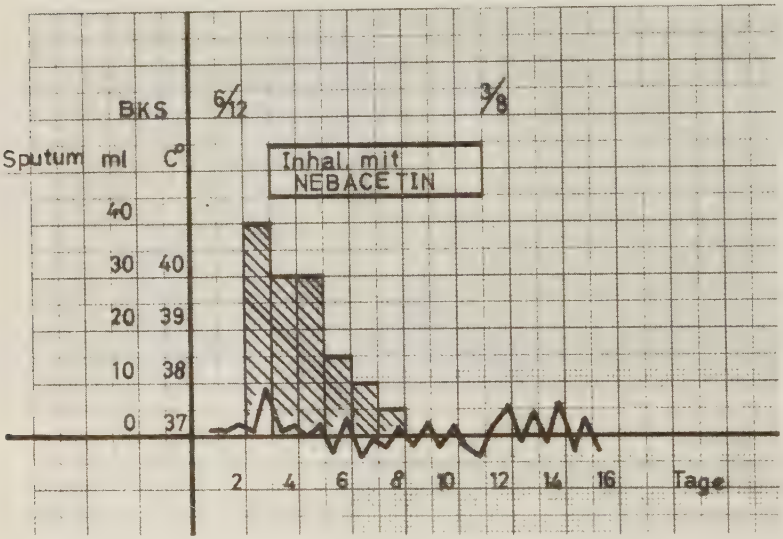


Tabelle 11: Altersverteilung der 130 Patienten der Gruppen I, II und III (Inhalationen mit Nebacetin ^{R}, Colistin + Bacitracin, Refobacin ^{R} + Bacitracin)

Anhand der Krankengeschichten und des Behandlungsverlaufs seien im Folgenden einige Patienten - als Beispiele für alle - ausführlicher kasuistisch abgehandelt:

Kasuistik:

Fall 1. M.B. 26 J. ♀, Krbl.-Nr. 272/66
Diagnose: Asthma bronchiale
Erfolg: sehr gut bis gut



Anamnese: Seit etwa 2 Jahren laufend Atemnotbeschwerden.
Jetzt: Plötzlich zunehmende Atemnot in der Nacht vor der stationären Aufnahme.

Thorax- und Lungenbefund: Thorax in maximaler Inspirationsstellung; hypersonorer Klopfschall; kaum bewegliche Atemgrenzen.
Rö.: Mäßiges Lungenemphysem

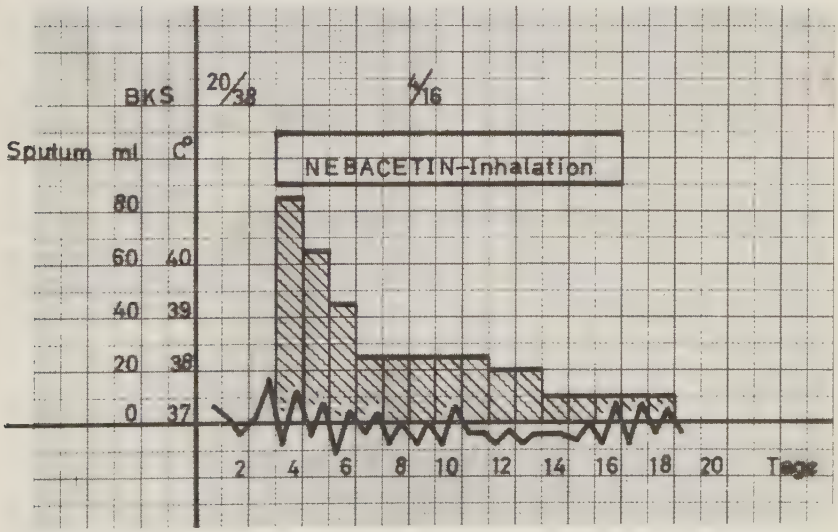
Erregernachweis: Pneumokokken, anhaemolytische Streptokokken, Hefe

Therapie: 2 x täglich Inhalationen mit Aludrin und Nebacetin, Atemgymnastik vom 10.-14. Tag.

Verlauf: Das anfangs schleimig-zähe Sputum wurde sofort flüssig und entleerte sich sehr gut. Am 6. Behandlungstag mit Nebacetin-Aerosol wurde kein Auswurf mehr vorgefunden. Die Blutkörperchensenkung hat sich nach kurzer Zeit normalisiert. Nach Absetzen der Medikamente trat keine Verschlechterung ein.

Entlassung: nach 15 Tagen bei Wohlbefinden.

Fall 2. J.Z., 67 j. ♂ Krbl.-Nr. 2/65
Diagnose: chronische Emphysembronchitis, Belastungsinsuffizienz
Erfolg: befriedigend bis ausreichend



Anamnese: Seit 15 Jahren häufig rezidivierende Bronchitiden
Jetzt: Seit mehreren Wochen Anstrengungsdyspnoe und Angstgefühle. Seit einer Woche in der rechten Brusthälfte Schmerzen beim

Husten. Reichlich weißlichgelber Auswurf am Morgen.

Thorax- und Lungenbefund: Kaum verschiebliche, tiefstehende Lungengrenzen; hypersonorer Klopfschall; Vitalkapazität 2200 ml (Soll 3500 ml) Rö.: Lungenemphysem (Emphysembronchitis?)

Erregernachweis und -testung: anhaemolytische Streptokokken (und Sporenbildner) empfindlich gegenüber Penicillin, Ampicillin, Tetracyclin, Chloramphenicol und Nebacetin. Streptomycin schwach wirksam.

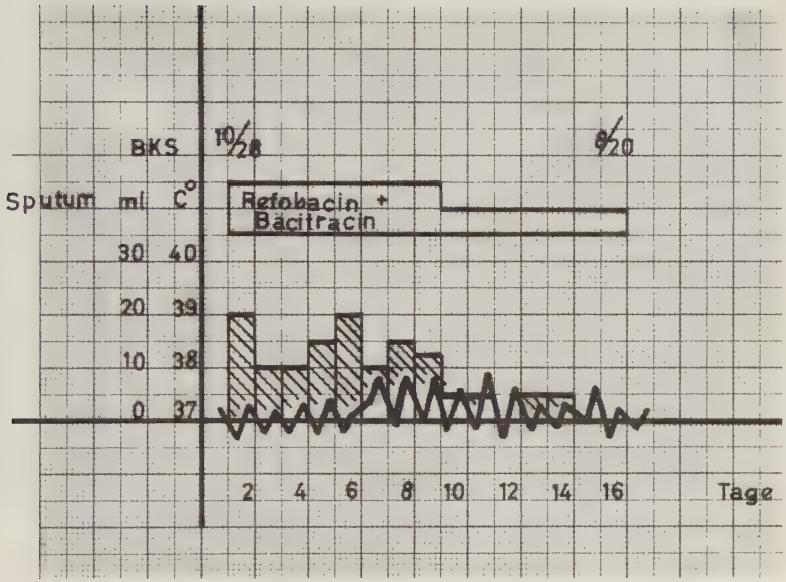
Therapie: Digitalisierung mit 2 x 1 Dragee Cedilanid 2 x täglich Inhalationen mit Aludrin, Tacholiquin und Nebacetin.

Verlauf: Der Auswurf, anfangs dreischichtig, wurde schon nach einigen Tagen an Menge geringer und reinigte sich. Die Blutkörperchensenkungsreaktion hat sich nach 9 tägiger Aerosolbehandlung weitgehend normalisiert.

Entlassung nach 18 Tagen ohne Beschwerden und bei subjektivem Wohlbefinden. Ein Restauswurf von etwa 10 ml/Tag ist noch vorhanden.

Fall 3. K.M. 47 J. ♀ Krbl.-Nr. 81/68
Diagnose: chronische Bronchitis
psychische und vegetative Labilität
Erfolg: sehr gut bis gut

Anamnese: Seit 2 Jahren rezidivierend Husten mit eitrigem Auswurf.
Jetzt: Seit 7 Wochen unstillbarer Husten mit großen Mengen weißlichgelben Auswurfs, subfebrile Temperaturen bis 38 ^{o} C.



Thorax und Lungenbefund: Klinisch leichte bronchitische Zeichen
Rö.: Zwerchfellhochstand wegen Adipositas, leichte bronchiale Zeichnung.

Erregernachweis und Testung: Proteus vulgaris empfindlich gegenüber Bacitracin, Gentamycin, Nebacetin und Tetracyclin.

Therapie: Leichte Sedierung mit Valium 10 mg
2 x 1 Dragee Silomat zur Hustenstillung
Digitalisierung mit 1 x 1 Cedilanid,
2 x täglich Inhalationen mit Aludrin, Bacitracin und Refobacin.

Verlauf: Schon nach wenigen Inhalationen wurde das Sputum eiterfrei, die Menge geringer. Die Kontrollspirographie nach 14 tägiger Inhalationsbehandlung ergab gegenüber dem

Anfangsbefund eine deutliche Besserung, vor allem in der Atemdynamik (Atem-Stoß-Test, Atem-Grenzwert). Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist rückläufig.

Entlassung: Nach 17 Tagen bei Wohlbefinden. Husten und Auswurf bestehen nicht mehr. Lungenbefund klinisch und röntgenologisch unauffällig.

Eine zusätzliche Antibiotikagabe auf oralem oder parenteralem Wege war wegen hochfieberhaftem Verlauf oder allgemein schlechtem Befinden beziehungsweise hohem Alter bei 98 Patienten erforderlich. Die Altersverteilung dieser Patientengruppe (Gruppe IV) ist aus Tabelle 12, die Dauer der Inhalationsbehandlung aus Tabelle 13 und der Erfolg der Behandlung aus folgender Aufstellung ersichtlich:

	Gesamt	Nebacetin^{R}	Colistin+ Bacitracin	Refobacin^{R}+ Bacitracin
sehr gut bis gut	38 (38,8%)	36	1	1
befriedigend bis ausreichend	52 (53,0%)	44	5	3
ausreichend	8 (8,2%)	6	2	0

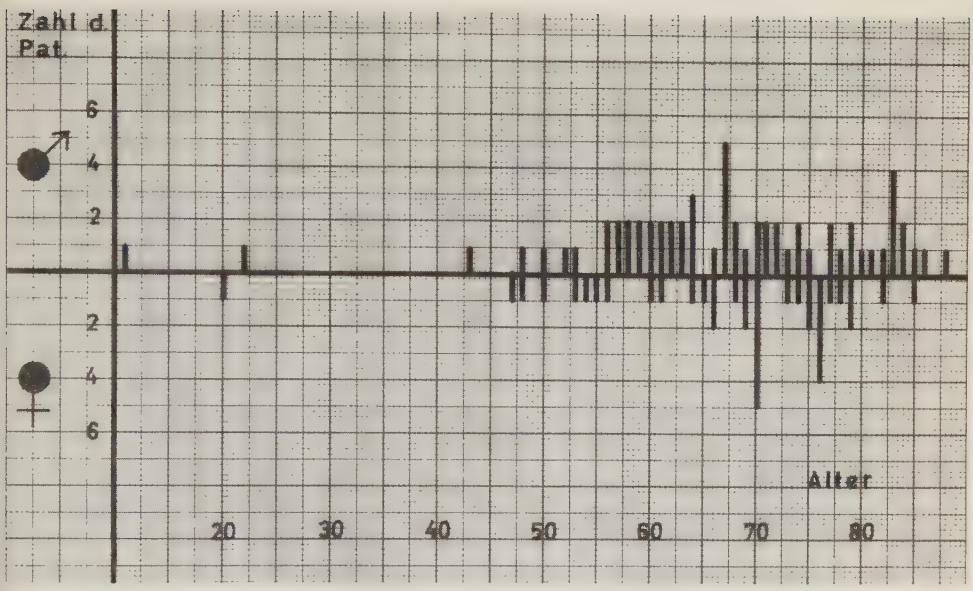


Tabelle 12: Altersverteilung der 98 Patienten der Gruppe IV (Kombination von Antibiotika-Inhalationen + Applikation von Antibiotika auf oralem/ parenteralem Weg)

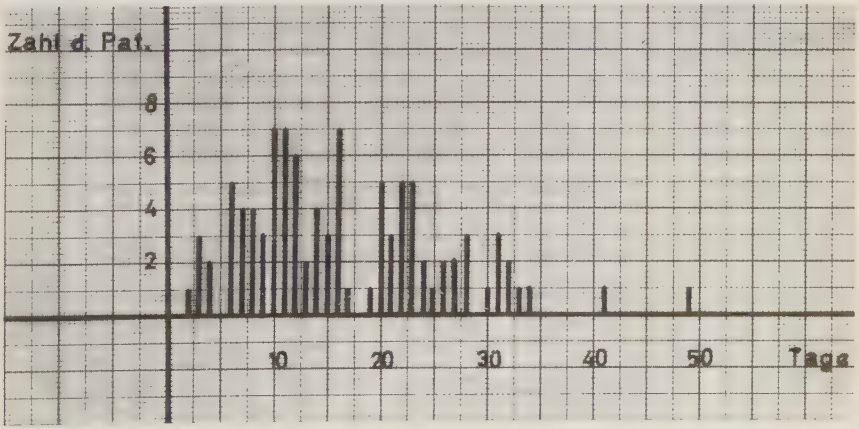
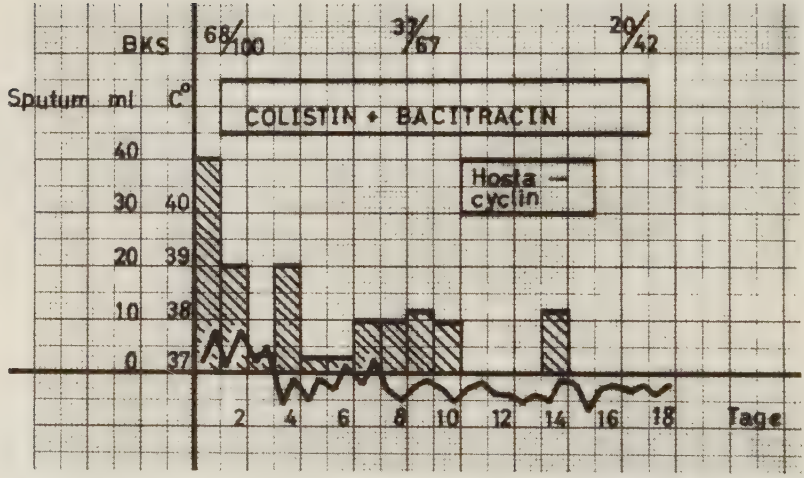


Tabelle 13: Dauer der Inhalationsbehandlung der 98 Patienten der Gruppe IV (Kombination von Antibiotika-Inhalationen + Applikation von Antibiotika auf oralem/parenteralem Weg)

Auch dazu seien einige Patienten ausführlicher kasuistisch abgehandelt:

Fall 4 R.K. 70 J. ♂ Krbl.-Nr. 580/67
Diagnose: Chronische asthmatoide Emphysembronchitis. Myodegeneratio cordis.
Erfolg: befriedigend bis ausreichend



Anamnese: Schon seit Jahrzehnten Bronchitis. Mit 56 Jahren invalidiert wegen chronischer Bronchitis (Beruf: Bauarbeiter)
Jetzt: Seit 14 Tagen schwere Atemnot, die besonders während der Nacht auftritt, vermehrt Husten und gelber, eitriger Auswurf.

Thorax- und Lungenbefund: Faßthorax mit eingezogenen Intercostalräumen, hypersonorer Klopfschall, Lungengrenzen tiefstehend. Giemen und Brummen über allen Lungenteilen,

besonders stark im linken Oberlappen, verlängertes Exspirium.
Rö.: Lungenemphysem mit einzelnen bronchopneumonischen Herden links.

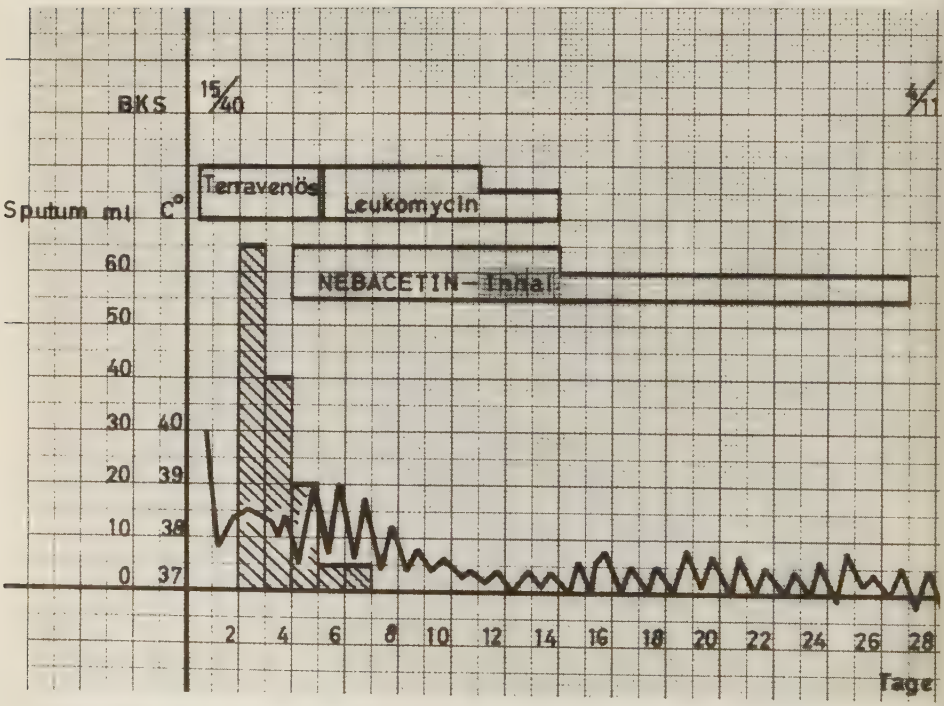
Erregernachweis und -test: Pneumokokken, empfindlich gegenüber Penicillin, Erythromycin, Tetracycline, Ampicillin, Chloramphenicol, Gantrisin; Streptomycin nicht wirksam.

Therapie: Digitalisierung mit 2 x 1 Cedilanid, Ditenate 1 x 1 Tablette.
2 x täglich Inhalationen von Alupent, Tacholiquin, Colistin und Bacitracin Hostacyclin 2 x 250 mg (ab 11. Behandlungstag).

Verlauf: Schon nach wenigen Tagen fühlte sich der Patient wieder subjektiv wohl. Wegen neuerlichen Auftreten eitrigen Sputums wurde am 11. Tag noch Hostacyclin (2 x tägl. 500 mg oral) gegeben. Das eitrige Sputum verschwand sofort wieder. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist deutlich rückläufig. Die anfangs subfebrilen Temperaturen haben sich rasch normalisiert.

Entlassung: Nach 18 Tagen beschwerdefrei bei Wohlbefinden.

Fall 5 M.H. 79 J. ♀ Krbl.-Nr. 199/65
Diagnose: chronisch asthmatoide Emphysembronchitis, Myodegeneratio cordis
Erfolg: sehr gut bis gut



Anamnese: Seit über 20 Jahren asthmatische Beschwerden mit zwischenzeitlichen Bronchitiden.
Jetzt: Seit 3 Tagen Fieber zwischen 39 und 40 °C, Atemnot und Husten mit weißlichem Auswurf.

Thorax- und Lungenbefund: Lungengrenzen nur wenig atemverschieblich, hypersonorer Klopfschall. Giemen und Brummen über

allen Lungenpartien, basal trockene Rasselgeräusche beiderseits.
Rö.: Lungenemphysem; vermehrte streifige Zeichnungen in beiden Unterfeldern.

Erregernachweis und -testung: Escherichia coli und Enterokokken, empfindlich gegenüber Chloramphenicol. Nebacetin schwach wirksam. Tetracyclin, Ampicillin, Penicillin, Erythromycin, Streptomycin unwirksam.

Therapie: Digitalisierung mit 2 x 1 Cedilanid.
Zur Hustenstillung Codein oder Silomat.
Bis der Erregertest vorlag: 2 x 250 mg Terravenös intravenös;
danach: zuerst 2 g, dann 1 g Leukomycin täglich per os.
2 x täglich Inhalationen mit Aludrin, Tacholiquin und Nebacetin, später nur noch 1 x täglich.

Verlauf: Bis zum Ergebnis der Sputumuntersuchungen wurden Tetracycline (2 x 250 mg Terravenös i.v. tägl.) gegeben, die aber nur eine gewisse Fiebersenkung bewirkten. Vom 6. Behandlungstag ab wurde auf Chloramphenicol (3 x 500 mg Leukomycin oral tägl.) umgesetzt, welches eine weitere Fiebersenkung bis auf Normalwerte ergab. Vom 5. Behandlungstag ab wurde zusätzlich zuerst 2 x täglich mit Nebacetin inhaliert, worauf die Expektoration sistierte. Nachdem sich Sputum und Temperatur am 14. Tag normalisiert hatte, wurde mit 1 Nebacetin-Inhalation täglich nachbehandelt.

Entlassung: Nach 28 Tagen bei Wohlbefinden. Kein Auswurf, keine erhöhte Temperatur und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mehr vorhanden. Im Röntgenbild Rückbildung der vermehrten streifigen Zeichnungen in den Unterfeldern.

Zur Kontrolle unserer Ergebnisse bei der lokalen antibiotischen Therapie mit Hilfe eines Aerosols haben wir 34 Patienten allein mit Antibiotikagaben auf oralem beziehungsweise parenteralem Wege behandelt. Diese antibiotische Therapie wurde auch hier, sofern erforderlich, durch orale, parenterale beziehungsweise lokale Applikation expektorationsfördernder, sekretolytischer, antiasthmatischer und cardiotonischer (Digitalis) Substanzen, sowie durch Atemgymnastik und Bindegewebsmassagen unterstützt.

Altersverteilung und Dauer der Antibiotika-Gaben sind den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen, die Behandlungsergebnisse dieser 34 Patienten, die Antibiotika allein bekamen und nicht inhalierten, sind aus folgender Aufstellung ersichtlich:

sehr gut bis gut	13	(38,2 %)
befriedigend bis ausreichend	19	(55,9 %)
ungenügend	2	(5,9 %)

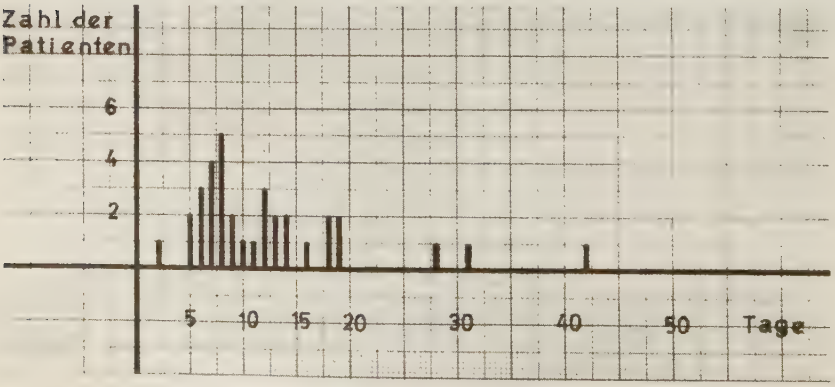


Tabelle 14: Dauer der Antibiotikagabe (oral/parenteral) bei 34 Patienten der Gruppe V.

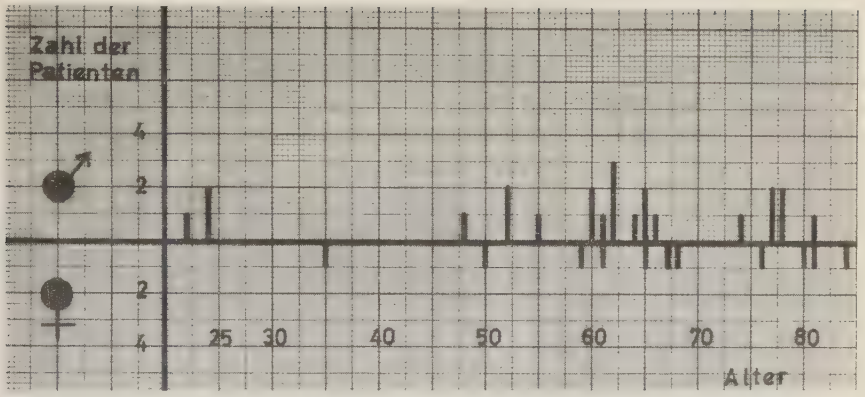
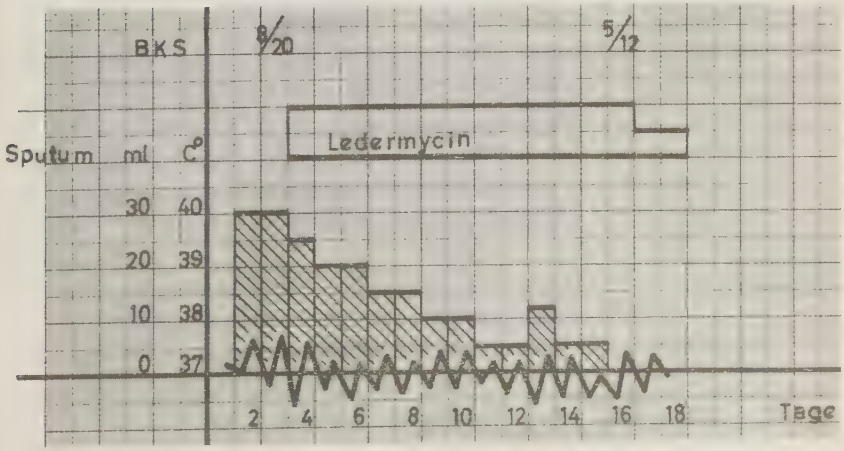


Tabelle 15: Altersverteilung der 34 Patienten der Gruppe V (Antibiotikagabe oral/parenteral)

Als kasuistischer Beitrag sei der folgende Patient angeführt:

Fall 6

E.H. 67 J. ♀ Krbl.-Nr. 1268/66
Diagnose: chronisch eitrige, asthmatoide Emphysembronchitis, Diabetes mellitus, Adipositas
Erfolg: sehr gut bis gut



Anamnese: Der Patient hat seit 1950 laufend asthmatische Beschwerden, besonders im Sommer. Morgens Husten mit reichlich grünlichem Auswurf, Atemnot bei jeder Belastung.
Jetzt: Einweisung wegen Diabetes mellitus.

Thorax-und Lungenbefund: Hypersonorer Klopfschall, Lungengrenzen in normaler Höhe, wenig atemverschieblich. Giemen und Brummen, vereinzelt auch feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungen.
Rö.: Mäßiges Lungenemphysem.

Erregernachweis und -testung: Haemolytische Streptokokken, Pneumokokken, Staphylococcus aureus haemolytikus, empfindlich gegenüber Tetracyclin, Chloramphenicol, Ampicillin und Penicillin; Streptomycin unwirksam.

Therapie: Diabetes-Behandlung (1 g Rastinon tägl.)
Ledermycin 2 x 300 mg
Digitalisierung mit 2 x 1 Cedilanid

Verlauf: Wegen des eitrigen Auswurfs wurde Ledermycin (Tetracyclin) gegeben, mit dem Erfolg, daß das Sputum weniger und eiterfrei wurde. In den letzten Tagen kein Sputum mehr, deshalb Dosis auf 1 x 300 mg verringert. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit hat sich weitgehend normalisiert.

Entlassung: Nach 18 Tagen bei Wohlbefinden. Keine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und kein Auswurf mehr vorhanden. Dauerbehandlung mit 300 mg Ledermycin empfohlen.

Bei richtiger Auswahl der Patienten für die alleinige Inhalationsbehandlung, beziehungsweise Kombinationstherapie, differieren, wie die vergleichende Gegenüberstellung (Tabelle 16) zeigt, die Erfolgsquoten nur wenig.

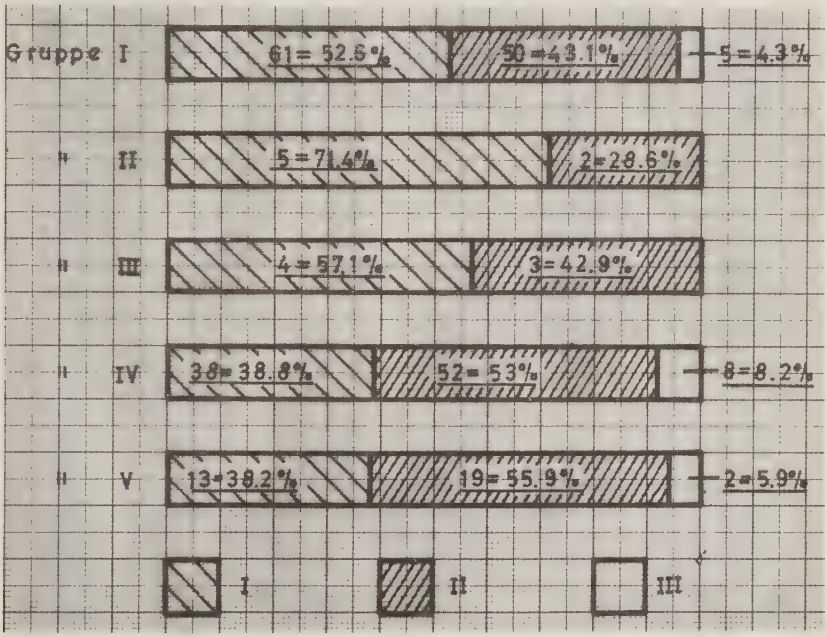


Tabelle 16: Behandlungserfolge in den einzelnen Gruppen, klassifiziert nach "sehr gut bis gut" (I); befriedigend bis ausreichend (II); ungenügend (III).
(Gruppeneinteilung siehe auch Tabelle 17, Seite 60)

Eine Darstellung der Ergebnisse in Zahlen unseres gesamten Patientengutes zeigt zusammenfassend noch die Tabelle 17:

Gruppen	Antibiotika-Applikation	Pat.-zahl	Durchschnittswerte Pat.-Alter (Jahre)	Durchschnittswerte Beh.-Dauer mit Antib. (Tage)	Behandlungsfolge sehr gut bis gut Pat.-zahl	sehr gut bis gut %	befriedigend bis ausreichend Pat.-zahl	befriedigend bis ausreichend %	ungenügend Pat.-zahl	ungenügend %
I	per inhalationem Neomycin + Bacitracin	116			61		50		5	
II	Colistin + Bacitracin	7			5		2		-	
III	Gentamycin + Bacitracin	7			4		3		-	
	gesamt	130	61,6	14,1	70	53,8	55	42,3	5	3,9
IV	per inhalationem und oral oder parenteral	98	66,4	16,5	38	38,8	52	53,0	8	8,8
V	nur oral oder parenteral	34	61,5	12,4	13	38,2	19	55,9	2	5,9

Tabelle 17: Aufstellung der Untersuchungsergebnisse von 262 antibiotisch per inhalationem oral bzw. parenteral behandelten Patienten mit bronchitischem Syndrom

Bei unseren 228 Patienten, die mit antibiotischen Aerosolen behandelt wurden, konnten wir in keinem Fall eine Unverträglichkeitserscheinung oder Reizung des Bronchialbaumes feststellen. Auch die bei allen Antibiotika-Behandlungen so häufigen Nebenerscheinungen im Mund wie Stomatitis, Glossitis, schwarze Haarzunge etc. haben wir nie gesehen; außerdem in keinem Fall ein Exanthem, das auf Nebacetin bezogen werden konnte, keine Hörstörungen, keine Nierenstörungen.

3. Diskussion

Von verschiedenen Autoren (unter anderem MALINOWSKI, 1957; BOPP und HOFMANN, 1958; GÜNTHNER, 1958; FRICKE et al., 1959; SCHMENGLER und SIMON, 1962) wurden Inhalationen mit Nebacetin ^{R} zur Behandlung des chronisch bronchitischen Syndroms mit gutem Erfolg durchgeführt. Eingehendere Untersuchungen darüber mit Angaben von Erfolgsquoten in Abhängigkeit vom Patientengut und dem Behandlungsmodus konnten wir in der Literatur nicht finden.

Wir haben bewußt darauf verzichtet, hier ein ausgewähltes Patientengut darzustellen. Aus diesem Grunde differieren die Behandlungszeiten ziemlich stark. So verlängern sich die Behandlungszeiten erheblich, wenn eine schwere Begleitkrankheit vorliegt, die mit dem chronisch bronchitischen Geschehen nicht ursächlich im Zusammenhang steht, wie zum Beispiel ein Myokardinfarkt (Tabelle 4: Patient mit einem Krankenhausaufenthalt von 192 Tagen), Zustand nach apoplektischem Insult (94 Tage), Pleuracarcinose und Lymphangiosis carcinomatosa (86 Tage) oder Pulmonalinfarkt (70 Tage), um nur einige zu nennen. Würde man nur Patienten mit chronisch bronchitischem Syndrom ohne Begleitkrankheiten auswerten, würden unsere Ergebnisse - vor allem die durchschnittlichen Behandlungszeiten - weitaus kürzer ausfallen. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts der Patienten in den verschiedenen Behandlungsgruppen ist aus folgender Aufstellung ersichtlich:

Gruppe I : 24,1 Tage)
Gruppe II : 35,3 Tage) 24,5 Tage
Gruppe III: 20,4 Tage)
Gruppe IV : 31,5 Tage
Gruppe V : 29,7 Tage

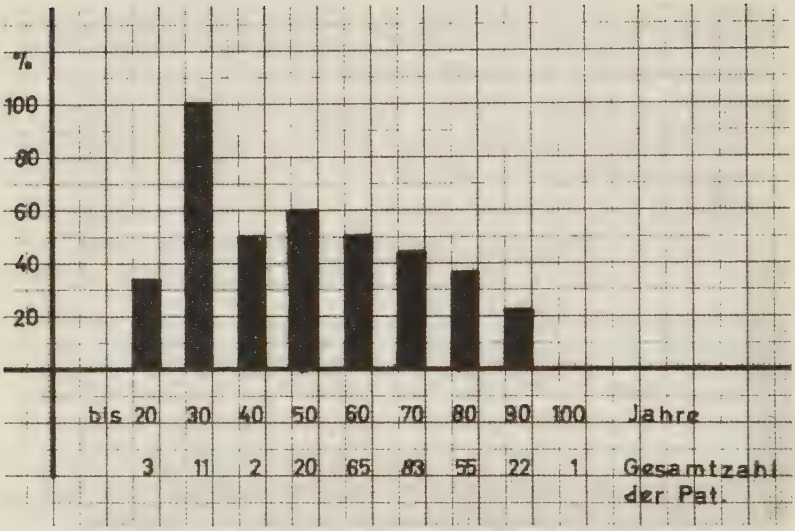
(Gruppeneinteilung siehe Seite 43)

Wegen der geringen Patientenzahlen der Gruppen II und III, die statt Nebacetin mit Colistin beziehungsweise Refobacin bei Kombination mit Bacitracin inhalierten, kann man diese Gruppen nicht isoliert betrachten, wenn man den Erfolg einer Inhalationsbehandlung mit dem einer kombinierten antibiotischen Behandlung oder mit einer Behandlung mit Antibiotika nur auf dem Blutwege vergleichen will. Sowohl die Behandlungszeiten als auch die besseren Endergebnisse der antibiotischen Inhalationsbehandlung (siehe Tabelle 17) zeigen klar die Überlegenheit der antibiotischen Inhalationsbehandlung gegenüber der Antibiotikagabe allein auf dem Blutwege auf. Die Gruppe IV mit der kombinierten Behandlungsweise (Antibiotika auf dem Inhalationsweg und oral beziehungsweise parenteral) muß natürlich bei der vergleichenden Darstellung ausscheiden, da in dieser Gruppe nur Patienten mit schwerstem Krankheitsbild oder extrem hohem Alter aufgenommen wurden. Da man hier antibiotisch sowohl über den Blutweg, als auch vom Lumen aus auf die Keime in der Bronchialwand einwirken kann, müßte man hier bei gleichem Patientengut die besten Ergebnisse erwarten können.

Daß das Alter und damit zusammenhängend auch die Dauer der Krankheit, eine große Rolle spielt, zeigt Abbildung 18.

Auch SCHMIDT et al. (1967) zeigen diese Abhängigkeit von Alter und Krankheitsdauer auf. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die subjektiv und objektiv "geheilt" entlassen werden konnten.

Auch subjektive Angaben der Patienten über Behandlungserfolg oder Mißerfolg haben wir in dieser Untersuchung aufgezeichnet. Dabei zeigte sich, daß die mit objektiven Methoden gewonnenen Ergebnisse nicht immer mit dem



Tab. 18 Abhängigkeit des Behandlungserfolgs (sehr gut bis gut) vom Alter des Patienten

subjektiven Empfinden der Patienten übereinstimmten. So verließen 3 Patienten vor Abschluß der Behandlung die Klinik, obwohl objektiv noch keine oder nur eine geringe Besserung des Zustandsbildes erreicht worden war.

Das subjektive Befinden besserte sich am schnellsten bei den mit antibiotischen Aerosolen behandelten Patienten. Husten und Dyspnoe besserten sich schon nach wenigen Inhalationen, der Auswurf reinigte und verflüssigte sich, so daß das Abhusten des Auswurfs erleichtert wurde, und zum größten Teil bis auf geringe Mengen zurückging oder völlig sistierte. Auch der Krankenhausaufenthalt ist mit 24,5 Tagen im Durchschnitt bei den nur mit antibiotischen Aerosolen behandelten Patienten deutlich unter dem der Kontrollgruppe mit 29,7 Tagen, die nur mit Antibiotika auf oralem oder parenteralem Wege behandelt wurde.

Obwohl die antibiotische Aerosolbehandlung die besten Ergebnisse zeigt, wurdenin letzter Zeit mancherlei Einwendungen dagegen angeführt. So sollen die vernebelten Antibiotika besonders leicht zu allergischen Reaktionen führen. Das stimmt sicherlich für Penicillin und Streptomycin. Aber es kommt ja noch eine Reihe anderer Antibiotika in Betracht, so Tyrothricin, Neomycin, Bacitracin, Colistin und Gentamycin. Auch sie können wie alle Antibiotika zu Allergosen führen, es fragt sich nur, wie oft das der Fall ist.

Tyrothricin ist hauptsächlich gegen grampositive Erreger wirksam, dagegen nicht gegen den bei Bronchitiden so wichtigen Haemophilus influenzae.

Neomycin und Bacitracin werden gewöhnlich gemeinsam als Aerosol verwendet. Diese Mischung (Nebacetin) hat den großen Vorteil, daß sie praktisch alle in den Bronchien vorkommenden pathologischen Erreger erfaßt (Tabelle 3). Nachdem von dermatologischer Seite Überempfindlichkeitsreaktionen nach Salbengemischen von Neomycin und Bacitracin beschrieben wurde (PIRILÄ und KAJANNE, 1962), hat auch BOPP (1965) von zwei Fällen mit generalisiertem Arzneimittelexanthem nach einmaliger Inhalation von Nebacetin berichtet. Eine Prozentzahl fehlt. Schädigungen des Nervus acusticus und Nierenschäden, wie sie bei intramuskulärer Injektion vorkommen, sind bisher bei Aerosolbehandlungen nicht beschrieben worden. Offensichtlich genügen die sicher nur sehr geringen Mengen, die resorbiert werden, nicht dazu.

Auch Colistin und Gentamycin sind bei uns zur Aerosol-Inhalationsbehandlung verwendet worden, um ein neues Antibiotikum in die Hand zu bekommen, das hierbei keinerlei Nebenwirkungen zeigt. Bei beiden können neuro- und nephrotoxische Schädigungen nach intramuskulärer Gabe, ähnlich denen bei Neomycin, auftreten. Auch hier ist

über Nebenwirkungen bei der Aerosolbehandlung unseres Wissens bisher noch nichts berichtet worden.

Wir selbst haben 228 Patienten mit chronisch bronchitischem Syndrom mit Nebacetin-^{R}, Colistin und Bacitracin-, Refobacin ^{R} und Bacitracin - Aerosol bis zu 56 Tagen 2 x täglich behandelt. Nebenerscheinungen waren in keinem Fall zu verzeichnen. Kein einziges Mal ein Exanthem, keine Hörstörung, keine Nierenstörung. Erstaunlich ist, daß bei diesen Antibiotika-Inhalationen die bei allen Antibiotikabehandlungen sonst so häufige Nebenerscheinungen im Mund nicht auftraten, wie Stomatitis, Glossitis, schwarze Haarzunge oder Cheilosis.

Wenn man damit vergleicht, was an Nebenerscheinungen bei Tetracyclin- oder Ampicillingabe (oral/parenteral) zu erwarten ist, so ist hier die Gefahr einer Nebenwirkung äußerst selten. PROTIVINSKY (1967) behandelte 39 Patienten mit chronischer Bronchitis mit täglich 1,5 g Ampicillin; er sah dabei bei 10 (ca. 25 %) Nebenerscheinungen:
1 Glossitis, 1 Stomatitis, 3 Nausea, 4 Durchfälle, 3 Exantheme.
DENNIG und KETTEL (1967) fanden bei 231 Tetracyclinbehandlungen 1 Exanthem, 38 Mundveränderungen, 1 Durchfall, bei 191 Ampicillinbehandlungen 13 Exantheme, 29 Mundveränderungen, 28 Durchfälle.

Zusammenfassend seien in Anlehnung an Dennig (1964, 1967) noch einmal die wesentlichen Vorteile der antibiotischen Aerosolbehandlung aufgeführt:

1. Man kann Antibiotika verwenden, die oral oder parenteral gar nicht oder ungern benutzt werden.

2. Man kann Antibiotika-Kombinationen anwenden, die infolge ihres breiten Wirkungsspektrums ein Antibiogramm entbehrlich machen.

3. Die Mittel gelangen direkt an den Ort, an dem sie wirken sollen und in viel grösserer Konzentration als über den Blutweg.

4. Man kann die Inhalation mit Antibiotikagaben über den Blutweg kombinieren.

5. Die Antibiotika-Inhalation kann mit der so wichtigen Anwendung von bronchialerweiternden und sekretlösenden Substanzen kombiniert werden.

Unsere insgesamt als positiv zu bewertenden Erfolgsquoten mit der antibiotischen Aerosolbehandlung bronchitischer Erkrankungen dürften die Richtigkeit dieser Sätze voll bestätigen. Allerdings sind auch der antibiotischen Aerosolbehandlung vielfach Grenzen gesetzt, so daß sie mehr oder minder als Teilstück der Gesamtbehandlung des Bronchitikers betrachtet werden sollte.

4. Zusammenfassung

Einleitend werden die allgemeinen Gesichtspunkte zum Thema "Bronchitis" aufgeführt, dann eingehender die verschiedenen Behandlungsmethoden - unter besonderer Berücksichtigung der Antibiotika - dargelegt. Mit der vorliegenden Arbeit soll der Versuch zu einer Aussage über den Erfolg vor allem der antibiotischen Aerosolbehandlung bronchitischer Erkrankungen unternommen werden. Angewendet wurden von uns zur Inhalationsbehandlung die sogenannten Oberflächenantibiotika Neomycin, Colistin und Gentamycin, die - besonders in Kombination mit Bacitracin - eine nahezu geschlossene Wirksamkeit gegenüber den üblichen Bronchitiskeimen besitzen. Die Verabreichung in Aerosolform - also über das Bronchiallumen - gewährleistet eine hohe Antibiotika-Konzentration auf den Schleimhäuten. Gegebenenfalls läßt sich die antibiotische Aerosolbehandlung durch Antibiotikagaben auf dem Blutweg ergänzen, oder gar - bei einer zur Inhalationsbehandlung unzureichenden Ventilation - zumindest teilweise ersetzen.

Im Laufe von 4 1/2 Jahren - vom 1. Januar 1964 bis 30, Juni 1968 - haben wir 262 Patienten mit chronischer Bronchitis, Emphysembronchitis beziehungsweise asthmatoider Bronchitis stationär behandelt und näher analysiert.

Von 210 Patienten wurden bakteriologische Sputumuntersuchungen angesetzt. Als häufigste pathogene Erreger fanden wir Pneumokokken (35,7 %), hämolytische (23,8 %) und anhämolytische Streptokokken (16,2 %), Escherichia coli (13,3 %), Haemophilus influenzae (12,4 %), und Enterokokken (10,0 %). Auffällig ist ferner eine relativ hohe Mischinfektionsrate (74,8 %), die die Notwendigkeit

der Behandlung mit einem möglichst breit-wirkenden Antibiotikum unterstreicht.

130 der 262 Patienten unserer Untersuchung wurden antibiotisch allein per inhalationem behandelt, 98 erhielten zusätzlich ein Antibiotikum per os oder parenteral (Ampicillin, Chloramphenicol oder Tetracycline) und 34 Patienten schließlich bekamen Antibiotika nur oral beziehungsweise parenteral und inhalierten nicht. Die Einteilung zu einer der Behandlungsweisen geschah in der genannten Reihenfolge nach der Schwere des Krankheitsbildes.

Bei der Beurteilung des Erfolgs unserer Behandlung ließen wir uns vom Rückgang der Beschwerden wie Atemnot, Husten und Expektoration, sowie Besserung der objektiven Befunde wie Sputummenge und -qualität, Körpertemperatur, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und röntgenologischer Veränderungen leiten.

Erwartungsgemäß lagen Behandlungsdauer mit Antibiotika, Dauer des Krankenhausaufenthalts und Durchschnittsalter der Patienten,die Antibiotika allein per inhalationem bekamen, etwas niedriger als bei denen, die wegen schwererer Verlaufsformen der bronchialen Erkrankung und höherem Alter mit Antibiotika zusätzlich, beziehungsweise allein oral oder parenteral behandelt wurden.

Ein ungenügender Erfolg war in allen drei Behandlungsgruppen etwa gleich häufig mit 4 bis 8 % zu verzeichnen. Dagegen wiesen unter den antibiotisch allein per inhalationem Behandelten 54 %, von den zusätzlich oder allein mit Antibiotika oral oder parenteral Therapierten nur rund 38 % einen sehr guten bis guten Behandlungserfolg auf. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß dieser letztgenannten Behandlungsart (zusätzliche oder alleinige Antibiotika-Gabe auf oralem oder parenteralem

Weg) die schwerer erkrankten, prognostisch ungünstigeren Fälle zugeordnet waren. Soweit bei den nur kleinen Patientenzahlen beurteilbar, erwiesen sich Colistin und Gentamycin in Kombination mit Bacitracin als Aerosole dem Nebacetin ^{R} (= Neomycin + Bacitracin) wirkungsgleich. Einige typische Behandlungsfälle werden kasuistisch ausführlicher abgehandelt.

Auf Grund unserer Erfahrungen halten wir die antibiotische Aerosolbehandlung für ein nützliches, allgemein anwendbares und erfolgversprechendes therapeutisches Vorgehen bei der Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen des Respirationstraktes. Dabei erscheint uns besonders erwähnenswert, daß unter den 228 antibiotisch mit den genannten Substanzen - Neomycin, Colistin, Gentamycin, Bacitracin - per inhalationem behandelten Patienten keine allergischen Reaktionen oder sonstige Unverträglichkeitserscheinungen auftraten.

5. Literaturverzeichnis

AYANOGLU, R.M. und B. HAIN — Die Bronchitis, asthmatoide Bronchitis und das Asthma bronchiale im Kindesalter und ihre Behandlung mit Bisolvon. Landarzt 23, 1002 (1965)

BILGER, R. und W. SCHIESSLE — Die Aerosoltherapie. Münch. med. Wschr. 94, 2276 (1952)

BOCKHOFF, F. — Überlegungen zur Ätiologie und Begriffsbestimmung der chronischen Bronchitis. Hippokrates (Stuttgart) 38, 142 (1967)

BOLT, W. und H. VENRATH — Nicht tuberculöse Erkrankungen der Lunge und der Pleura, in: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg. von Gross, R. und D. Jahn, Stuttgart: Schattauer 1966

BOPP, K. Ph. — Inhalationstherapie ohne und mit Aerosolen. Schriftenreihe der Bayr. Landesärztekammer, 5 (1965)

BOPP, K. Ph. und B. HOFMANN — Der derzeitige Stand der Aerosoltherapie mit antibiotischen Mitteln unter besonderer Berücksichtigung der sogenannten Oberflächenantibiotika. Münch. med. Wschr. 100, 1570 (1958)

BOTTKE, H. — Behandlung des bronchitischen Syndroms mit Streptokinase. Med. Klin. 60, 1398 (1965)

BRAYTON, R.G. und D.B. LOURIA — Gentamicin in Gramnegative Urinary and Pulmonary Infections. Arch. intern. Med. 114, 205 (1964)

BÜHLMANN, A. — Zur Therapie des chronisch-obstruktiven Lungenemphysems. Dtsch. med. Wschr. 91, 82 (1966)

BULGER, R.J. and W.M.M. KIRBY — Gentamicin and ampicillin: synergism with other antibiotics. Amer. J. med. Sci. 246, 717 (1963)

BULGER, R.J., S. SIDELL and W.M.M. KIRBY — Laboratory and Clinical Studies of Gentamicin. A new Broad-spectrum Antibiotic. Ann. intern. Med. 59, 593 (1963)

BUSCH, J. und A. BRINKMANN — Neue Wege der Aerosoltherapie mit Depot-Antibiotika. Münch. med. Wschr. 11, 487 (1952)

CAPEL, L.H. and M. CAPLIN — Chronic Bronchitis in Great Britain. London 1964

CHODOSCH, S. and M.S. SEGAL — Chronic bronchitis. New Engl. J. Med. 270, 894 und 1057 (1964)

DENNIG, H. — Die antibiotische Behandlung bei Bronchialkrankheiten und Pneumonien. Münch. med. Wschr. 106, 1269 (1964)

DENNIG, H. — Chronische Bronchitis, in: Handbuch der Geriatrie, Bd. 2. hrsg. von W. Doberauer, A. Hittmair Stuttgart: Enke 1967

DENNIG, H. — Antibiotische Aerosolbehandlung von Bronchialerkrankungen. V th Int. Congress of Chemotherapy Wien: Separatum A I-5 a/1, 287 (1967)

DENNIG, H. und I. KETTEL — Über Antibiotika-Nebenwirkungen, Jahresbilanz einer Krankenhausabteilung. Dtsch. med. Wschr. 92, 1426 (1967)

DUMON, G., M. DUMON-LEGRÉ, J. TAVANGER et B. GABRIEL — Emploi de la Neomycine associée en aerosols à l'Hyaluronidase dans le traitement de la tuberculose pulmonaire Z. Aerosol-Forsch. 6, 268 (1957)

EHLERT, H. — Tyrosolvin-Aerosol in der Behandlung chronischer Bronchialinfekte. Z. Aerosol-Forsch. 2, 762 (1953)

FLETCHER, C.M. — "Bronchitis", Hrsg. von N.G.M. Orie und H.J. Sluiter. Assen 1961

FRANCIS, R.S., — Influence of daily penicillin, tetracycline, erythromycine and sulfamthoxypyridazine of exacerbations of bronchitis. Brit. med. J. 1964, I, 728

FRICKE, W., R. TOUSSAINT und G. ZERLETT — Aerosolbehandlung der Begleitinfektionen beim Bronchialcarzinom mit Neomycin und Bacitracin. Ther. der Gegenw. 98, 373 (1959)

FUCHS, E. — Therapie des Asthma bronchiale. Dtsch. med. Wschr. 91, 1382 (1966)

GÄRTNER, H. und H. KNOTHE — Über die Bedeutung der Bronchialflora beim Gesunden und bei der chronischen Bronchitis. Dtsch. med. Wschr. 91, 1577 (1966)

GEISLER, L. und D. HERBERG — Die chronische Bronchitis - Diagnose und Therapie. Hippokrates (Stuttgart) 36, 747 (1965)

GORDT, W. Erfahrungen mit Perspiran prot. in einer Lungenfachpraxis. Landarzt 42, 1260 (1966)

GRAFE, G. und E. WILL Chronische Emphysembronchitis und körperliche Leistungsfähigkeit. Med. Welt (Stuttgart) 9, 421 (1966)

GÜNTHNER, W. Antibiotische Aerosolbehandlung akuter Exacerbationen chronischer Bronchitiden. Fortschr. Med. 76, 245 (1958)

HALHUBER, J.J.und A. RETT Die Aerosoltherapie der chronischen Bronchitis. Wien. med. Wschr. 101, 271 (1951)

HASLREITER, E. Tyrosolvin-Aerosol bei Bronchitis und Bronchiektasen. Z. Aerosol-Forsch. 2, 754 (1953)

HECK, D. Gentamycin in der ambulanten Behandlung chronischer urologischer Infektionen. Therap. Woche 18, 1217 (1968)

HEIN, H. Bakteriologische Untersuchungen mit Neomycin und Nebacetin. Arzneimittel-Forsch. 4, 282 (1954)

HEPDING, L. und H. WAHLIG Experimentelle Untersuchungen über ein neues Antibiotikum, Gentamycin. Arzneimittel-Forsch. 16, 1 (1966)

HERBERG, D. Langzeitbehandlung der chronischen Bronchitis. Dtsch. med. J. 17, 473 (1966)

HERZOG, H. Neue Aspekte der chronischen Bronchitis. Dtsch. med. Wschr. 85, 2269 (1960)

HERZOG, H. Sollen Patienten mit chronischer Bronchitis besser stationär oder ambulant behandelt werden? Dtsch. med. Wschr. 87, 660 (1962)

HERZOG, H. Langzeittherapie unspezifischer chronischer Lungenkrankheiten. Schweiz. med. Wschr. 95, 571 (1965)

HEYMER, A. Krankheiten der Trachea und der Bronchien, in: Lehrbuch der Inneren Medizin, Hrsg. von H. Dennig. Stuttgart: Thieme 1964

HÖFFLER, D. Moderne Antibiotika-Therapie. Med. Welt 15, 939 und 996 (1964)

HÖFFLER, D. und F. SCHELER Untersuchungen über die Colistin-konzentrationen im Blut und Urin bei normaler und eingeschränkter Nieren-funktion. Med. Welt (Stuttgart) 15, 867 (1964)

HOLLAND, W.W. and D.D. REID The Urban Faktor in Chronic Bronchitis. Lancet 1965, I, 445

HOLLER, G. Die chronische Bronchitis. Münch. med. Wschr. 94, 1031 (1952)

HOLLER, G. Zur Pathologie und Therapie des Asthma bronchiale. Ärztl. Praxis 17, 1363 (1965)

JAGDSCHIAN, V.und W. FRITSCHE Erfahrungen mit der lokalen Nebacetin-Behandlung bei Staphylokokken und Tbc-Infekten in der Thoraxchirurgie. Ärztl. Wschr. 13, 175 (1958)

KALTWASSER, J. Inhalationstherapie der Katarrhe der oberen Luftwege. Arch. phys. Ther. (Omaha) 6, 126 (1954)

KAPFERER, J.M. Die Aerosolbehandlung unspezifischer bronchopulmonaler Erkrankungen. Tuberk.-Arzt 7, 508 (1953)

KARTAGENER, M. Die Bronchitis, in: Handbuch der Inn. Med. IV/2, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956

KLEIN, J.O., T.C. EICKHOFF und M. FINLAND Gentamicin: activity in vitro and observations in 26 patients. Amer. J. med. Sci. 248, 528 (1964)

KÜHNE, O. Die antibiotische Behandlung chronisch-eitriger bronchopulmonaler Infekte. Dtsch. med. Wschr. 75, 1366 (1950)

KUSCHINSKI, G. und H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart: Thieme 1964

LAMMERS, Th. und K.H. HEROLD Über Inhalationstherapie mit antibiotischen Stoffen. Beitr. Klin. Tuberk. 106, 158 (1951)

LIPTON, J.H. Gentamicin in Gram-negative Infections of the Urinary Tract. VI Intersc. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1966

MALINOWSKI, G. Über die Aerosol-Behandlung von Bronchialerkrankungen mit einer Kombination von Neomycin und Bacitracin. Z. Aerosol-Forsch. 6, 246 (1957)

MALINOWSKI, G. und K. BLÜTHGEN Über die Aerosolbehandlung von Bronchialerkrankungen mit einer Kombination von Neomycin und Bacitracin. Ther. der Gegenw. 97, 90 (1958)

OSWALD, N.C. und V.C. MEDVEI — Chronic Bronchitis; effect of cigarette-smoking. Lancet 1955, II, 843

PAUL, R. und W. MARGET — Pseudomonas-aeruginosa-Infektionen (Pyocyaneus-Infektionen) des Säuglings und Kleinkindes. Dtsch. med. Wschr. 88, 1638 (1963)

PINO, G., G. CONTERNO et P.G. COLONGO — Osservacioni cliniche e sperimentali sull attività aie aerosol e di instillazioni endobronchiali di colimicina in pazienti portatori di suppurazioni polmonari. Minerva med. 54, 2117 (1963)

PIRILÄ, V. und H. KAJANNE — Über Neomycinüberempfindlichkeit mit besonderer Berücksichtigung der sich anschließenden Gruppenallergie. Hautarzt 13, 216 (1962)

PRIGAL, S.J. — Aerosol therapy in practice of allergy; clinical and bacteriological evaluation of antibiotics. J. Allergy 22, 50 (1951)

PRIMAVESI, C.A. — Bakteriologische Untersuchungen mit Gentamycin. Ther. der Gegenw. 105, 1172 (1966)

PROTIVINSKY, R. — Zur Therapie der chronischen Bronchitis. Hippokrates (Stuttg.) 38, 227 (1967)

RABINOVICH, S., I.S. SNYDER and I.M. SMITH — Preliminary Report on in vitro and Clinical Studies with Gentamicin. Antimicrob. Agents Chemother. 3, 164 (1963)

REINERS, O. — Aerosol-Inhalationen in der Praxis mit Penicillin und Tyrosolvin. Z. Aerosol-Forsch. 2, 661 (1953)

RUBENIS, J., V.M. KOIJ and G. JACKSON — Laboratory Studies on gentamicin. Antimicrob. Agents Chemother. 3, 153 (1963)

RÜGHEIMER, E. — Neue Möglichkeiten in der Behandlung tracheotomierter Patienten. Acta Medicotechnica 11, 376 (1963)

RÜGHEIMER, E. — Die Tracheotomie, eine nützliche aber gefährliche Methode. Chir. Praxis 8, 227 (1964)

SANDRITTER, W. und J. SCHORN — Histopathologie. Stuttgart: Schattauer 1965

SCHMENGLER, F.E. und E. SIMON — Die Anwendung moderner Aerosoltherapie im Rahmen der Behandlung der Syndrome der Atemwege. Internist (Berl.) 3, 386 (1962)

SCHMIDT, R. und F. GRUBER — Probleme der chronischen Bronchitis. Wien. med. Wschr. 112, 717 (1962)

SCHMIDT, O.P. — Chronische Tabakrauch-Inhalation. Med. Klin. 59, 1117 (1964)

SCHMIDT, O.P., W. GÜNTHNER und H. BOTTKE — Das bronchitische Syndrom. München: Lehmanns 1967

SOUS, H., H. LÖSCHNER, F. LAGLER und H. MÜCKTER — Experimentelle Untersuchungen über das Antibiotikum Colistin. Arzneimittel-Forsch. 11, 395 (1961)

SPIELMANN, H. — Untersuchungen über die antibakterielle Wirkung von Tyrosolvin. Dtsch. med. Wschr. 77, 174 (1952)

STAHLMANN, W., F. SIEHOFF, H.G. MATHEY, T. SCHILLING und H. WEIS — Die parenterale Behandlung von Erkrankungen des Respirationsstraktes mit Bisolvon. Dtsch. med. J. 17, 478 (1966)

STONE, H.H. Review of Pseudomonas Sepsis in Thermal Burns: Verdoglobin Determination and Gentamicin Therapy. Ann. Surg. 163, 296 (1966)

STIEVE, F.E. Praxis der Aerosoltherapie. Therapiewoche 6, 393 (1956)

STIEVE, F.E. Klinisches Lehrbuch der physikalischen Therapie. Stuttgart 1963

STIEVE, F.E., K. DIRNAGL und R. NEUBIG Theoretische Überlegungen und neue experimentelle Methoden zur Verfolgung von Mechanismus, Bilanz und zeitlichem Verlauf der Resorption inhalierter Substanzen in Lunge und Tracheobronchialbaum. Z. Aerosol-Forsch. 2, 378 (1953)

SWEEDLER, D.R., Ch.F. GRAVENKEMPER, R.J. BULGER, J.L. BRODIE and W.M.M. KIRBY Laboratory and clinical Studies of Gentamicin. Antimicrob. Agents Chemother. 3, 157 (1963)

TUBA, J. Der Therapieplan bei der chronischen Bronchitis. Med. Welt (Stuttg.) 15, 1467 (1964)

ULMER, W.T. Diskussionsbemerkung. Lungenfunktionskolloquium. Bochum 1965

VÝMOLA, F. and Z. JEDLIČKOVÁ Correlation of in-vitro-Effect of Gentamicin with other Antibiotics. Vth Int. Congress of Chemotherapy, Wien, 1967

WAHLIG, H. Antibakterielle Wirksamkeit von Gentamycin.
Ther. der Gegenw. 105, 1404 (1966)

WAKSMANN, S.A.and H.A. LECHEVALIER Neomycin, new antibiotic active against streptomicinresistant bacteria, including tuberculosis organisms.
Science 109, 305 (1949)

WALTER, A.M. und L. HEILMEYER Antibiotika Fibel.
Stuttgart: Thieme 1969

WEINSTEIN, J.J., G.M. LUEDEMANN, E.M. ODEN, G.H. WAGMAN, J.P. ROSSELET, J.A. MARQUEZ, C.T. CONIGLIO, W. CHARNEY, H.L. HERZOG and J. BLACK Gentamicin, a new Antibiotic Complex from Micromonospora.
J. med. pharm. chem. 6, 463 (1963)

WERNER, G.E. Antibiotika Codex.
Stuttgart: Wiss. Verl. Ges. 1963

WHITE, A. In vitro activity of gentamicin.
Antimicrob. Agents Chemother. 3, 17 (1963)

WORTH, L.H. Akute und chronische Bronchitis, in: Klinik der Lungenkrankheiten, Hrsg. von H.W. Knipping und H. Rink, Stuttgart : Schattauer 1964

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und für das stets fördernde Interesse bin ich Herrn Prof. Dr. med. H. Dennig sehr zu Dank verpflichtet.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. B. Krönig, der mir stets mit seinem Rat zur Seite stand, herzlich danken.

Lebenslauf

Am 12. Februar 1942 wurde ich, Manfred Gunzenhauser, als Sohn des Hauptwerkmeisters Josef Gunzenhauser und seiner Ehefrau Kreszentia, geb. Schmid, in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.

1948 wurde ich in Stuttgart-Bad Cannstatt eingeschult. Ab 1952 besuchte ich das Johannes-Kepler-Gymnasium in Stuttgart-Bad Cannstatt, wo ich 1962 das Abitur bestand.

In Erlangen begann ich mit dem Studium der Medizin, bestand im März 1963 das Vorphysikum, im Oktober 1964 das Physikum und blieb auch im ersten klinischen Semester dort. Anschließend studierte ich fünf Semester in Tübingen. Im Februar 1968 beendete ich hier das medizinische Staatsexamen.